1944/45

DIE BEDEUTUNG DER GEWÖHNUNG FÜR DEN C-VITAMINBEDARF

EINE KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG

VON

OLA MÅNSSON

Publicerad i
Upsala Läkareförenings förhandlingar
Ny följd, Bd L, 3—4

DIE BEDEUTUNG DER GEWÖHNUNG FÜR DEN C-VITAMINBEDARF

EINE KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

MIT GENEHMIGUNG DER WEITERFAHRENEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT IN UPSALA ZUR ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE IM HÖRSAAL DES PATHOLOGISCHEN INSTITUTS AM 5. MAI 1945 VORMITTAGS UM 10 UHR ÖFFENTLICH VERTEIDIGT WIRD

VON

OLA MÅNSSON
MED. LIC.

UPPSALA 1945
ALMQVIST & WIKSELLS BOKTRYCKERI AB

Meiner Frau

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550012_0037

Aus der Medizinischen Abteilung des Krankenhauses in Skellefteå (Chefarzt: Med. Dr. L. Abramson), dem Hygienisch-Bakteriologischen Institut in Uppsala (Chef: Prof. J. Reenstierna) und dem Staatl. Institut für menschliche Erblichkeitsforschung und Rassenbiologie zu Uppsala (Chef: Prof. G. Dahlberg)

Die Bedeutung der Gewöhnung für den C-Vitaminbedarf.

Eine klinische und experimentelle Untersuchung.

Von

Ola Månsson.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Vorwort ... 210
Kap. 1. Literaturübersicht ... 211
Einleitung ... 211
Das klinische Bild von Skorbut und C-Hypovitaminose ... 212
Skorbut in älterer und neuerer Zeit ... 215
C-Vitaminquellen ... 217
Methoden zur Bestimmung von C-Hypovitaminose ... 224
Das Verhältnis zwischen Sättigungsdefizit und C-Hypovitaminose 230
Theorien über die Schutzmassnahmen des Organismus bei C-Vitaminmangel ... 232
Achylie und C-Hypovitaminose ... 235
Zusammenfassung ... 236

Teil I.

Klinische Untersuchungen.

Kap. 2. Material und Methodik der klinischen Untersuchungen ... 239
Kap. 3. Belastungsversuche an Personen verschiedener Altersgruppen ... 243
Kap. 4. Erfahrungen bei einem Skorbutfall ... 264
Zusammenfassung ... 266

Teil II.

Experimentelle Untersuchungen.

Kap. 5. Einleitung ... 268
Kap. 6. Technik und Material (Tierreihen 1—18) ... 273
Kap. 7. Skorbutveränderungen bei Meerschweinchen mit chronischem C-Vitaminmangel ... 298
Zusammenfassung ... 309
Resümee ... 313
Summary ... 317
Literaturverzeichnis ... 320

Vorwort.

Die vorliegende Arbeit bezweckt in erster Linie, gewisse mit chronischem, relativem C-Vitaminmangel zusammenhängende Fragen zu klären. Ich ging von der Vermutung aus, dass ein akut einsetzender C-Vitaminmangel schlechter vertragen wird als ein allmählich eintretender, dem sich der Körper vielleicht in gewisser Weise anpassen kann. Unter Zugrundelegung dieser Theorie wurden Untersuchungen an Menschen und Tieren vorgenommen.

Die klinischen Untersuchungen sprachen für den Gedanken, dass Gewöhnung den C-Vitaminbedarf herabsetzt. Um die Richtigkeit dieser Auffassung zu prüfen und den Verlauf sowie die Veränderungen bei chronischem, relativem C-Vitaminmangel näher zu studieren, führte ich Versuche an Meerschweinchen aus.

Die Anregung zu diesen Forschungen erhielt ich während meiner Tätigkeit am Krankenhaus in Skellefteå. Meinem damaligen Vorgesetzten, Herrn Chefarzt Med. Dr. Leopold Abramson, danke ich herzlich für das Interesse, das er meinen Untersuchungen entgegengebracht hat, sowie für die Hilfe, die er mir dabei zuteil werden liess, speziell was den klinischen Teil der Arbeit betrifft.

Die Tierversuche fanden am Hygienisch-Bakteriologischen Institut in Uppsala statt, dessen Chef, Herrn Prof. John Reenstierna, ich auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank für Einräumung eines Arbeitsplatzes und für sein gütiges Interesse aussprechen möchte. Bei dem Entwurf des experimentellen Teiles der Arbeit und bei der Analyse des Marerials war es für mich von grösstem Vorteil, mich mit Herrn Prof. Gunnar Dahlberg beraten zu dürfen. Die statistische Bearbeitung erfolgte am Staatlichen Institut für Rassenbiologie. Dem Chef desselben, Herrn Prof. Gunnar Dahlberg, der mir die Möglichkeit bereitete, daselbst zu arbeiten, sage ich hierfür und für alle andere Hilfe meinen besten Dank.

Schon in einem frühen Stadium der Untersuchungen hatte ich den Vorzug, Ratschläge von Herrn Prof. Gustaf Bergmark zu erhalten, der mich auch weiterhin in wertvoller Weise unterstützt hat. In gewissen Dingen chemischer Natur stellte mir Herr Prof. Gunnar Blix freundlichst seine Sachkenntnis zur Verfügung. Herr Prof. Robin Fåhræus war mir namentlich in Fragen pathologisch-anatomischer Art durch Rat und Hinweise behilflich. Herr Prosektor Åke Wilton half mir durch Anfertigung histologischer Schnitte von Zähnen und Organen und gab mir auch Anleitung für ihre Beurteilung. Allen diesen akademischen Lehrern spreche ich meinen herzlichen Dank aus.

Ferner danke ich dem Personal des Rassenbiologischen und des Pathologischen Instituts für Beistand, Interesse und Entgegenkommen.

Finanzielle Beihilfe für die Untersuchungen wurde mir von der Gesellschaft für medizinische Forschung gewährt, der ich hierfür meinen ergebensten Dank sage. Auch von der AG. Astra, Södertälje, erhielt ich wirtschaftliche Unterstützung. Für diese uneigennützige Hilfe bei einer Arbeit, die keine direkte Bedeutung für die Heilmittelindustrie hat, bin ich zu grossem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. KONRAD FLEX danke ich für die sorgfältige Übertragung ins Deutsche sowie für das Lesen der Korrektur, Herrn Lektor SAAGPAKK für die Übersetzung des Summary.

Uppsala, im März 1945.

Ola Månsson.

Kap. 1. Literaturübersicht.

Einleitung.

Der Skorbut war in früheren Zeiten eine im Kriege und auf langen Seereisen gefürchtete Seuche. Er wütete zum Beispiel während der Kreuzzüge im 13. Jahrhundert unter den Kreuzrittern. Auf einer längeren Expedition, welche die englische Flotte i. J. 1593 unternahm, starben laut Angabe 10 000 Mann an Skorbut (HARRIS, 1935). Die Beispiele liessen sich vervielfachen.

Auch in Schweden hatte man früher Skorbutepidemien im Zusammenhang mit Kriegen oder längeren Seereisen, aber man forscht vergeblich nach angehäuften Skorbutfällen in Jahren von Missernte, in denen man auf Grund vorliegender Angaben Anlass zu der Vermutung hat, dass der quantitative Nahrungsmittelmangel auch zu einer qualitativen Verschlechterung mit weiterer Verminderung der schon vorher knappen C-Vitaminzufuhr führte. Hierauf komme ich später zurück.

Wenn nur in den Fällen, wo Menschen, wie im Kriege und auf längeren Seereisen, aus ihrem normalen Milieu gerissen werden, Skorbut auftritt, kann man an die Möglichkeit denken, dass eine allmähliche Verminderung der Zufuhr von C-Vitamin Skorbut gar nicht oder nur in geringerem Grade hervorruft. Erfolgt diese Verminderung rasch, so hat dies dagegen Skorbut zur Folge.

Bevor ich näher auf die in diesem Zusammenhang wichtigen Literaturangaben über das Vorkommen des Skorbuts in älterer und neuerer Zeit eingehe, will ich in aller Kürze einige fundamentale Entdeckungen der modernen Skorbutforschung erwähnen.

Eine der bedeutsamsten Entdeckungen, die man bei den Bemühungen, das Rätsel des Skorbuts zu lösen, gemacht hat, dürfte zweifellos der von HOLST u. FRÖLICH 1907 erbrachte Nachweis sein, dass das Meerschweinchen ein ausgezeichnetes Versuchstier für Skorbutforschung ist.

Bis dahin wusste man nur, dass ausser dem Menschen auch Affen die Fähigkeit fehlt, C-Vitamin zu erzeugen. Ob diese Fähigkeit gar nicht vorhanden oder nur unzureichend ist, um bei stark herabgesetzter C-Vitaminzufuhr die Entstehung von Skorbut zu verhindern, ist umstritten. Ein Meerschweinchen stirbt bei C-vitaminfreier Kost in der Regel binnen 30 Tagen unter dem Bilde eines ausgesprochenen Skorbuts.

Hopkins veröffentlichte 1912 seine ersten Resultate über den Bedarf an akzessorichen Nahrungsmitteln.

In demselben Jahre stellte Funk seine Vitamintheorie auf. Tillmans u. Hirsch wiesen 1930 auf die Möglichkeit hin, dass die reduzierende Substanz in Fruchtsaft — wahrscheinlich C-Vitamin — identisch mit der schon 1928 von Szent-Györgyi aus Nebennierenrinde und Fruchtsaft isolierten Hexuronsäure ist, und endlich gelang es Szent-Györgyi 1932, zusammen mit Svirbily festzustellen, dass die Hexuronsäure antiskorbutisch wirkt, woraus er schloss, dass sie mit C-Vitamin identisch sei. Diese Auffassung gewann rasch Anerkennung, und man änderte den Namen nun in Ascorbinsäure.

Das klinische Bild von Skorbut und C-Hypovitaminose.

Das klassische Bild eines *manifesten Skorbuts* mit Hautblutungen, Zahnfleischveränderungen usw. ist wohlbekannt. Ich will deshalb hier nur kurz auf zwei Fälle eingehen, die von besonderem Interesse sind.

Der erste Fall ist von Holst u. Frölich (1912) beschrieben worden. Es handelte sich um einen 40jährigen Vegetarianer, welcher versuchte, von Brot, Wasser, Zucker und 2 Flaschen Pilsner je Tag zu leben. Nach $7^1/_2$ Monaten bekam er einen klinisch manifesten Skorbut mit typischen Hautblutungen. Die gewöhnlich beschriebenen Zahnfleischveränderungen beschränkten sich indes auf eine hyperämische Zone um einen Zahn. Im zweiten Fall handelt es sich um eine Untersuchung, welche drei amerikanische Ärzte i. J. 1940 vornahmen. Einer derselben, Dr. Crandon, liess an sich selbst freiwillig Skorbut hervorrufen. Er wurde während einer Zeit von 6 Monaten auf eine kontrolliert C-vitaminfreie Kost gesetzt. Dabei wurden folgende interessante Tatsachen festgestellt: Schon nach 10 Tagen war der C-Vitamingehalt des Blutserums auf einen sehr niedrigen Wert gesunken, und nach 30 Tagen war er = 0; aber noch nahezu 4 Monate nach Beginn des Versuchs soll man C-Vitamin in den Thrombozyten nachgewiesen haben. Erst nach 132 Tagen konnte man das erste Zeichen von manifestem Skorbut in Gestalt von hyperkeratoiden Papeln konstatieren. Perifollikuläre Blutungen traten erst nach 161 Tagen auf. Auch eine Fragmentierung des Haares in Verbindung mit trockener Haut wurde beobachtet. Durch Kontrolle wurde konstatiert, dass kein A-Vitaminmangel bestand. Schwächegefühl stellte sich erst nach 3monatiger C-vitaminfreier Kost ein und nahm dann allmählich zu. Das Gewicht sank während des Versuchs um 12

kg. Zeichen von gesteigerter Empfindlichkeit gegen Infektionen waren nicht zu bemerken. Eine verschlechterte Wundheilung zeigte sich gegen Ende der Versuchsdauer. Die Wundfläche heilte zwar, aber unter derselben fand man ungenügende Bindegewebsbildung und keine Ausbildung von Kapillaren. Nach C-Vitaminzufuhr erfolgte normale Heilung. Biopsie der Gingiva ergab noch gegen Ende des Versuchs negatives Resultat. Als der Versuch nach 182 Tagen abgebrochen wurde, führte man intravenös Ascorbinsäure in grossen Dosen zu. Schon nach 4 Tagen war der C-Vitamingehalt des Blutserums befriedigend, aber durch gleichzeitige Untersuchungen der Sättigungsverhältnisse im Harn konnte man feststellen, dass die C-Vitamindepots des Körpers noch nicht gefüllt waren.

Auf Grund der gewonnenen Ergebnisse berechneten die Verfasser die Schutzdosis (MPD). Dabei dividierten sie die Menge C-Vitamin, welche zur Sättigung der Versuchsperson erforderlich war — 4000—6000 mg —, durch die Anzahl Tage mit C-vitaminfreier Kost bis zum Auftreten der ersten Skorbuterscheinungen — 132 — und erhielten so eine MPD von 30—45 mg.

Sowohl in dem von Holst u. Frölich mitgeteilten Fall als bei Crandons Versuch an sich selbst dauerte es bei C-vitaminfreier Kost 6—8 Monate, bis Symptome von manifestem Skorbut auftraten. Beim Studium der Skorbutliteratur findet man jedoch hin und wieder, dass dies keineswegs zu den Seltenheiten gehört. Salle u. Rosenberg (1921) führen unter anderem an, dass bei deutschen Kriegsgefangenen in Russland Skorbut meist erst nach 8—9monatiger Gefangenschaft bei einer Diät ohne Gemüse und Kartoffeln ausbrach. Holst u. Frölich (1912) erwähnen auch 21 Kriegsgefangene in Russland, die nach 6monatiger extrem C-vitaminarmer (C-vitaminfreier?) Kost Skorbut bekamen.

Wenn der klinisch manifeste Skorbut jetzt in der Hauptsache seine Rolle ausgespielt hat, so hat dagegen die *C-Hypovitaminose* um so grössere Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Ihr klinisches Bild ist sehr unbestimmt.

Korbsch (1919) nennt als typische Erscheinungen: Müdigkeit, Schmerzen längs der Tibia, Zahnfleischblutungen; Öhnell (1934): Gingivitis, Müdigkeit, Depression, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, rheumatische Schmerzen, trockene Haut, Keratose, bisweilen Anämie; Koch (1937): Zahnfleischblutung, Müdigkeit, Nervosität, rheumatische Schmerzen in den Gelenken, Appetitlosigkeit, gastrointestinale Störungen, Paradentose. Perla u. Marmorston (1937) sind der Ansicht, dass sowohl der manifeste als der latente Skorbut mit einer Neigung zu Luftwegsinfektionen einhergeht.

Die genannten Autoren stellen nur eine Auswahl unter den vielen Vitaminforschern dar, welche versucht haben, ein klinisches Bild der C-Hypovitaminose zu entwerfen. Die aufgezählten Erscheinungen kön-

nen weder zusammen und noch weniger jede für sich als ein Beweis angesehen werden, dass wirklich eine C-Hypovitaminose vorliegt.

Ein Symptom, dem man fast ausnahmslos in diesen Beschreibungen begegnet, ist Gingivitis oder Zahnfleischblutungen. Hiergegen hat z. B. Herlitz (1938) angeführt, dass seine Untersuchung an Schulkindern nicht für einen Zusammenhang der Gingivitis mit einem unternormalen C-Vitaminstandard spreche, sondern dass diese Erkrankung durch andere ätiologische Momente bedingt sei. Hamne (1941) teilt diese Ansicht und schreibt: »Trotz mehrmonatiger C-vitaminfreier Kost zeigten die Versuchskinder keine Gingivitis.» Crandon und Mitarbeiter (1940) konnten, wie oben gesagt, bei Biopsie der Gingiva der Versuchsperson noch nach ca. 6monatiger C-vitaminfreier Kost keine Veränderungen beobachten.

Hagtvet (1940) sagt z. B. in bezug auf Zahnfleischveränderungen: »Gleichzeitig ist Karies stark verbreitet.» Er weist hier unter anderm auf Photographien hin, die seiner Ansicht nach typische Skorbutveränderungen des Zahnfleisches zeigen. Zum Teil scheinen diese Veränderungen schöne Beispiele der hypertrophischen, leicht blutenden Form von Zahnfleischveränderungen zu sein, die man bei Zahnstein und Zahnkaries zu finden pflegt, während andere das Bild einer recht ausgesprochenen Pyorrhoea alveolaris bieten, die man jetzt wohl nicht mehr in direkten Kausalzusammenhang mit C-Vitaminmangel bringt. Es dürfte jedoch nicht dem geringsten Zweifel unterliegen, dass Zahnfleischblutungen zum Skorbutbild gehören können. Aber besonders bei Zahnkaries und Zahnstein dürfte man Anlass zu Vorsicht haben, wenn man eine Zahnfleischveränderung für skorbutisch erklärt, namentlich wenn man auf diesem Gebiet keine Spezialausbildung besitzt.

Was Infektionen und C-Vitaminmangel betrifft, glauben viele Autoren festgestellt zu haben, dass bei C-Vitaminmangel die Neigung zu Infektionen gesteigert ist. So kamen z. B. Perla u. Marmorston (1937), wie oben erwähnt, zu dem Ergebnis, dass sowohl bei manifestem als bei latentem Skorbut eine erhöhte Neigung zu Luftwegsinfektionen bestehe. Diese weitverbreitete Annahme einer verstärkten Infektionsbereitschaft bei C-Vitaminmangel dürfte sich wahrscheinlich vor allem auf Erfahrungen bei Meerschweinchenversuchen gründen (z. B. Stepp, 1926). (Meine eigenen Erfahrungen bei langen, umfassenden Meerschweinchenversuchen sprechen nicht für diese gesteigerte Infektionsneigung, worauf ich später zurückkomme.) Auch Hamne (1941) konnte keinen Unterschied in der Neigung zu Infektionen während des C-hypovitaminotischen und während des C-vitamingesättigten Stadiums konstatieren. Dahlberg, Engel u. Rydin (1944) erhielten bei einer umfangreichen Untersuchung von Wehrpflichtigen negatives Resultat: Versuchspersonen mit niedrigem C-Vitaminstandard zeigten keine grössere Neigung zu Erkältungskrankheiten als Personen mit reichlicher Zufuhr.

Skorbut in älterer und neuerer Zeit.

Die Angaben über Skorbut aus älterer Zeit müssen in der Regel mit sehr grosser Vorsicht aufgenommen werden, weil die Diagnose nicht selten unsicher ist und Skorbut häufig mit anderen Krankheiten zusammengeworfen wird, z. B. Hungerödemen oder Erkrankungen, die mit einer hämorrhagischen Diathese verlaufen. Wie einleitungsweise bemerkt, waren Skorbutepidemien in Kriegszeiten oder auf langen Seereisen zu erwarten. Die, soweit bekannt, grösste Skorbutepidemie in Schweden fällt in das Jahr 1781, als die schwedische Flotte in der Nordsee kreuzte. Diese Epidemie ist in diesem Zusammenhang von speziellem Interesse. Nach Faxe (1782) erkrankten damals über 300 Mann an Skorbut und wurden nach Flöckerön in Norwegen gebracht. Die Epidemie begann im Juli und nahm im August und September noch zu. Aber auf dem Flaggschiff Kong Gustaf — 526 Mann Besatzung — trat fast kein Skorbut auf. »Auf den andern Schiffen, auf denen kein Sauerkohl gegeben wurde, war der Skorbut ziemlich gewöhnlich.»

Meine Forschungen in *Handschriftenmaterial* haben u. a. folgendes ergeben: Nach den Urkunden des Reichsarchivs (1780—1782) dauerte das erwähnte Kreuzen in der Nordsee i. J. 1781 von Anfang Juni bis Ende September. Von den 300 Skorbutkranken, welche Faxe erwähnt, kann man hier 297 unter der Bezeichnung »Kranke» oder »nach Flöckerön» wiederfinden. Den grössten Teil dieser 297 Mann konnte ich auf Grund der Angaben, zu welchem Truppenverband sie gehörten, nach folgenden Landesteilen gruppieren:

Blekinge und Smålandsküste 72, Öland 23, Östergötland 6, Gotland 32, Södermanland 19, Halland 11, »Roslagen» 12, »Norrland» 17, Bohuslän 13, Västergötland 2, Schonen 1 und unbekannter Ort 89 Fälle. Zusammen 297 Fälle.

Als Landschaften mit etwas besserer Kost als die übrigen nennt Faxe: Schonen, Östergötland, Blekinge, Södermanland und Upland. Bei Seeleuten aus allen diesen Landschaften kamen Fälle von Skorbut vor, in Schonen jedoch nur 1 Fall. Da indes nicht sämtliche Fälle auf eine bestimmte Landschaft lokalisiert werden konnten und man die Gesamtzahl der Angehörigen der einzelnen Landschaften nicht kennt, lassen sich keine sicheren Schlüsse ziehen. Dass Skorbut bei Seeleuten sowohl aus Landschaften mit besserer Kost als aus den übrigen auftrat, kann man jedoch feststellen.

Was Skorbut in der Armee anlangt (Archiv des Kgl. Medizinalamts, Militärische Krankenberichte 1808—1809), findet man unbestimmtere Ausdrücke wie: ». . . Fieber und Skorbut waren im Juni ziemlich allgemein.» Aus diesen Urkunden gewinnt man den Eindruck, dass Skorbut vorkam, aber doch nicht in überwältigendem Umfang. Wie schon bemerkt, hat man Anlass, die Angaben mit grosser Vorsicht zu beurteilen,

Aus den Berichten geht hervor, dass die Zahl der behandelten Patienten in den Kriegsjahren 1808—1809 nicht unter 50 000 betrug. Man ist zu der Vermutung berechtigt, dass die Mehrzahl von diesen an inneren Krankheiten litt. Bei einer kritischen Prüfung der Angaben komme ich zu dem Ergebnis, dass ca. 275 Mann von diesen Skorbut hatten. Bei dieser bemerkenswert niedrigen Anzahl muss man berücksichtigen, was oben über die damalige, auch unter Friedensverhältnissen relativ geringe C-Vitaminzufuhr gesagt wurde. Von einem schockartigen Sinken der C-Vitaminzufuhr infolge der Kriegskost kann kaum die Rede sein, und es dürfte deshalb wahrscheinlich sein, dass die zahlreichen Fieberkrankheiten und die Erkrankungen, die mit chronischen Diarrhöen verliefen, die eigentlichen Ursachen waren, dass doch Skorbutfälle in diesem Umfang auftraten.

Was die zivile Krankenpflege betrifft, ist es noch schwieriger, ein einigermassen sicheres Urteil über das eventuelle Vorkommen von Skorbut zu gewinnen. Indes kann er unter keinen Umständen in grösserem Umfang vorgekommen sein. Als Beispiel können die Urkunden des Kgl. Medizinalamts von 1809—1811 angeführt werden. In diesen fand ich nur in einem einzigen Fall einen Eintrag über Skorbut, nämlich aus Kisa, wo es heisst: »... viele kranke Leute ... die meisten hatten intermittierende Fieber ... oft mit Wassersucht und Skorbut ...«

Aus dem Archiv des Kirchspiels Skellefteå und den dort aufbewahrten Pastoratsbüchern, welche bis 1749 zurückgehen, ergibt sich unter anderm: Skorbut findet sich zusammen mit »Erysipel und Podagra» bis 1773. Unter dieser Rubrik sind für die Jahre 1749—1772 nur 5 Fälle verzeichnet. Ob es sich in diesen um Skorbut oder um etwas anderes handelte, lässt sich nicht entscheiden. Seit 1773 einschliesslich kommt eine besondere Rubrik »Skorbut» vor. Unter dieser findet man in der Zeit bis 1815 einschliesslich nur 3 Fälle: einen 70jährigen Mann und 2 Männer in der Altersgruppe 25—50 Jahre. Dies scheint mir stark dafür zu sprechen, dass eine Anhäufung von Skorbutfällen im Lande nicht vorgelegen hat, obgleich der untersuchte Zeitraum auch Jahre schwerer Missernte umfasst.

Für das Kirchspiel Vilhelmina scheint dasselbe zu gelten, da man in der Zeit von 1827—1852 keinen einzigen Skorbutfall antreffen kann.

Was *veröffentlichte* Angaben betrifft, sei angeführt, dass Robert Ehrström (1934) in einem geschichtlichen Überblick über den Skorbut in Finnland sagt: »Das Resultat ist das Unerwartete, dass der Skorbut dort nicht als Hungerseuche aufgetreten ist ...« Aber noch bis ins 19. Jahrhundert hinein wurde Skorbut mit andern Krankheitserscheinungen, wie Xerophthalmie, Hemeralopie, Hungerödem und chronischen Diarrhöen, vermengt. In den Notjahren 1867—1868 hatte man in Finnland keine Skorbutsymptome, wohl aber Hungerödem und Hemeralopien. Die normale C-Vitaminzufuhr war sowohl in Schweden

als in Finnland auch unter normalen Verhältnissen gering. Dass in Notjahren kein Skorbut auftrat, wohl dagegen Hungerödeme usw., beruht deshalb meiner Ansicht nach darauf, dass die Abnahme der C-Vitaminzufuhr allmählich geschah. Ob die Bevölkerung in grösserem Umfang an C-Hypovitaminose litt, entzieht sich natürlich der Beurteilung.

Salle u. Rosenberg (1921) sowie Peschie (1923) erwähnen aus dem Kriege 1914—1918 24 verschiedene Skorbutepidemien und geben an, dass die Gesamtzahl der Skorbutfälle 2 100 betragen habe. Drei Epidemien fielen in das Jahr 1915, die übrigen in die Jahre 1916—1917. Von allen diesen 24 Epidemien trat nur eine einzige an der Westfront auf, die andern an der Ost- und der Balkanfront. Die Kost, welche für den Verband angegeben wird, in dem sich der Skorbut zuerst bemerkbar machte, war äusserst arm an C-Vitamin und enthielt nur jeden fünften Tag Kartoffeln. Die klinischen Erscheinungen sollen nach den genannten Autoren mit Dysenterie oder typhusartigen Darmkrankheiten begonnen haben, darunter 30 % mit Fieber bis 39,5°. Die Diarrhöen wurden gegen das Ende der Krankheit hin blutig.

Die deutsche Normalkost enthielt zu dieser Zeit des Krieges ziemlich reichlich C-Vitamin — Kartoffeln, Milch, Obst und Gemüse —, weshalb die nun eintretende Verschlechterung derselben und die hinzutretenden Krankheiten mit Darmsymptomen und Fieber ein schockartiges Sinken des C-Vitaminstandards herbeigeführt haben müssen.

Bei der grossen Norrlandsuntersuchung 1929—1931 — im folgenden als Norrlandsuntersuchung bezeichnet — fand man nur 6 Fälle von manifestem Skorbut in einem klinischen Material von ungefähr 20 000 Patienten. Drei von diesen waren Waldarbeiter, die von Mundvorrat lebten; drei waren Lehrerinnen, denen Diät wegen chronischer Colitis verordnet war. Dagegen wurde konstatiert, dass C-Hypovitaminose gewöhnlich war. Hierüber schreibt Westin (S. 235) unter anderm: »Deshalb muss die Annahme berechtigt erscheinen, dass die mikroskopischen Zahnveränderungen das Vorhandensein einer ausgebreiteten C-Hypovitaminose in den untersuchten Gegenden beweisen.«

C-Vitaminquellen.

Was *ältere Kostformen* anlangt, sei folgendes bemerkt:

Schon im 13. Jahrhundert hat man beobachtet, dass Weisskohl einen günstigen Einfluss auf eine Krankheit hatte, die nach der Beschreibung Skorbut gewesen sein muss (Salle u. Rosenberg, 1921). Die Indianer auf Neufundland sollen zu Anfang des 16. Jahrhunderts gewusst haben, dass Skorbut mit Extrakt von Fichtennadeln geheilt werden kann (Harris, 1935). Dies hinderte indes nicht, dass man noch im 18. Jahrhundert auf Seereisen versuchte, die Krankheit mit Seewasser, Senf, Weinessig, Vitriol usw. zu heilen. Erst Anfang des 19. Jahrhunderts wurde es allgemeiner bekannt, dass Früchte und Gemüse gegen Skorbut

schützen und seine Wirkungen beseitigen. Als ein Beispiel kann angeführt werden, dass 1804 befohlen wurde, dass in der englischen Flotte täglich Zitrone verabreicht werden sollte. Im Haslar Naval Hospital (Harris, 1935) wurden i. J. 1780 nicht weniger als 1457 Skorbutfälle behandelt, gegenüber nur je 1 Fall in den Jahren 1806 und 1807, was die Wirksamkeit der Massnahme schlagend beweist. Nach Faxe (1782) bestand die gewöhnliche Kost in Schweden damals aus Roggen-, Gersten- oder Haferbrot, Griess- oder Mehlsuppe, Erbsen, Kohl, Hering, Strömling oder anderem Fisch, Käse, Eiern, etwas Schweine- und Rindfleisch. Fleisch wurde jedoch in der Regel nicht als Gericht genossen, sondern nur als Zukost. Weisskohl, Savoyerkohl und Rüben wurden oft zur Herstellung von sog. Sauerkohl verwendet. Dies geschah so, dass der »Kohl» gehackt und schichtenweise mit Salz und Kümmel zusammengepresst wurde. Dann begoss man ihn mit Wasser und liess ihn in einem warmen Raum zum Gären stehen. Das Gärungswasser wurde abgeschöpft, und nach beendigter Gärung wurde der Kohl in Tonnen gepackt und bis zur Verwendung aufbewahrt. In Schweden kochte man den Sauerkohl vor dem Verzehren. In England dagegen ass man ihn roh. Faxe (1782) sagt, wie schon bemerkt, dass während des oben erwähnten Kreuzens der schwedischen Flotte in der Nordsee 1781 Sauerkohl nur auf dem Flaggschiff gegeben wurde, dessen Besatzung allein von Skorbut verschont blieb. Auf den übrigen Schiffen dagegen war Skorbut gewöhnlich. Die Mannschaft sämtlicher Fahrzeuge wurde nach der »Verpflegungsordnung» vom Jahre 1773 für die schwedische Marine beköstigt; die einzige Ausnahme bestand darin, dass man, wie schon gesagt, auf dem Flaggschiff ausserdem Sauerkohl gab. Es ist im höchsten Grade wahrscheinlich, dass der Nichteintritt der Skorbutepidemie auf diesem Schiff grossenteils auf dem Sauerkohl beruhte, was darauf hindeutet, dass jedenfalls der Sauerkohl, der dort verzehrt wurde, antiskorbutisch wirkte.

Clow und Mitarbeiter (1930) fanden, dass 2,5 g Sauerkohl nicht ausreichten, um Meerschweinchen gegen Skorbut zu schützen, während 5 g gut als Schutzdosis genügten. Hieraus kann man möglicherweise schliessen, dass der bei der Untersuchung verwendete Sauerkohl mindestens ca. 1 mg C-Vitamin je 5 g Sauerkohl enthielt.

Rudolph (1939) gibt an, dass gekochter Sauerkohl ca. 20 mg% C-Vitamin enthält, was gut mit den Resultaten übereinstimmt, die Clow bei seinen Meerschweinchenversuchen erhielt.

In diesem Zusammenhang ist die Zusammensetzung der Kost nach der »Verpflegungsordnung» vom Jahre 1773 von Interesse, da man aus ihr ein ungefähres Bild von dem C-Vitamingehalt der damaligen schwedischen Seemannskost gewinnen kann. Bis zu gewissem Grade kann man hieraus auch entnehmen, was man zu dieser Zeit im allgemeinen als normale Kost ansah. Nach Oskar Nikula (1933) war die Kost, umgerechnet in moderne Gewichtssätze, (je Mann und Tag) folgende:

Frühstück		*Abendessen*	
Butter	20 g	Gerstengrütze ca.	0,22 l
Zwiebeln ca.	2 g	Butter	40 g

Mittagessen

1. Tag.		2. Tag.		3. Tag.	
Erbsen	0,16 l	Erbsen	0,16 l	Erbsen	0,16 l
Hafergrütze	0,04 l	Butter	40 g	Hafergrütze	0,04 l
Salzfleisch ca.	300 g	Stockfisch	225 g	Butter	40 g

Ausserdem Brot, Weinessig, Branntwein und Tabak. In der Regel geschah die Zubereitung so (Nikula), dass man jeden zweiten Mittag gekochte Erbsen mit Salzfleisch und jeden anderen »Pudding» gab. Zum Frühstück Hafergrütz brei und abends Gerstengrütz brei. Brot wurde jeden fünften Tag ausgeteilt, Butter morgens und abends. Offenbar wurde der Hafergrütz brei aus der Hafergrütze gekocht, die in der »Verpflegungsordnung» für das Mittagessen vorgeschrieben ist. Die für das Frühstück vorgesehenen Zwiebeln sollten mit Butter gemischt und auf das Brot gestrichen werden. Als Getränk hatte man zuweilen (nach Faxe, 1782) ein Bier, bereitet aus 1 Tonne Malz auf 124 Kannen = 335,5 l (Bring 1935). Wenn dieses Bier vorhanden war, erhielt jeder Mann davon täglich ca. 2 l. Sonst trank man Wasser, gemischt mit Weinessig.

Nach 1782 galt eine neue Verpflegungsordnung, die Faxe, offenbar nach der damaligen Seemanskost anderer Länder, ausgearbeitet hatte. Die damit eintretende Veränderung bedeutete, dass die Kost etwas abwechselnder wurde: Zusatz von ca. 225 g Pökelschweinefleisch jeden 4. Tag, von ca. 2 hg Hering jeden 4. Tag, sowie etwas Weizenmehl. Das Wichtigste dürfte jedoch zweifellos gewesen sein, dass man Sauerkohl mit ca. 3 hg jeden 4. Tag einführte, alles je Mann gerechnet. Die C-Vitaminmenge, die eine nach der Verpflegungsordnung von 1773 zusammengesetzte Kost enthalten kann, muss äusserst gering sein. Nur Fleisch, Fisch und Bier kommen dabei als C-Vitaminquellen in Betracht. Der C-Vitamingehalt von Fleisch und Fisch in rohem Zustand beträgt jedoch nicht mehr als 1—2 mg%. Nach dem Kochen soll er = 0 sein (Rudolph 1939). Das Bier wurde bei der Zubereitung so stark gekocht, dass wahrscheinlich alles C-Vitamin zerstört wurde. Getrocknete Erbsen enthalten eine unbedeutende Menge C-Vitamin (Mathiesen, 1939), und diese wird höchstwahrscheinlich beim Kochen vollständig vernichtet.

Der Zuschuss von C-Vitamin, den die Seemannskost dadurch erhielt, dass der Sauerkohl obligatorisch wurde, war sicher wertvoll. Nach den Untersuchungen von Clow und Rudolph kann man, wie oben erwähnt, annehmen, dass gekochter Sauerkohl ca. 20 mg% C-Vitamin enthält. Da die Zuteilung nach 1782 ca. 80 g je Mann und Tag betrug, entspricht dies nicht weniger als 16 mg C-Vitamin. Dies ist ja auch nach unseren heutigen Berechnungsgrundsätzen ein wesentlicher Zuschuss.

Fasst man das oben Gesagte zusammen, so kommt man zu dem Ergebnis, dass die schwedische Seemannskost vor 1782 praktisch frei von C-Vitamin war, was natürlich zu Skorbut führte.

Nach 1782 wurde die Zufuhr von C-Vitamin in dieser Kost wesentlich gesteigert und betrug nach obiger Berechnung ca. 16 mg je Tag. Da, soweit bekannt, nach 1782 Skorbut nicht in grösserem Umfang in der schwedischen Flotte vorgekommen ist, besteht Grund zu der Vermutung, dass diese C-Vitaminmenge damals genügte, um gegen klinisch manifesten Skorbut zu schützen.

Für die Zivilbevölkerung liegen weniger genaue Angaben vor. Man weiss jedoch, dass Weisskohl, Kohlrüben und Rüben allgemein in Schweden angebaut wurden und das Gegenstück zu den Kartoffeln in späterer Zeit bildeten. Weisskohl ist eines unserer C-vitaminreichsten Gemüse und enthält nach Rudolph (1939) in rohem Zustand 8—40 mg%, nach 15 Minuten langem Kochen ca. 20 mg%. Rohe Kohlrüben enthalten nach Mathiesen u. Ascheboug (1937) 12—16 mg%, rohe Rüben nach Groth-Petersen (1940) 8,8—22,4 mg%. Bevor die Kartoffel die Rübe und bis zu gewissem Grade auch die Kohlrübe verdrängte, war die Rübe beliebt und wurde in der Regel gekocht gegessen, aber, wie oben bemerkt, auch zur Bereitung von »Sauerkohl» verwendet. Als ein Beweis dafür, dass die Rüben wirklich beliebt waren, kann folgender Mönchvers dienen, der in gewisser Weise auch das Unbehagen zum Ausdruck bringt, das mit Rübengenuss verbunden sein konnte:

Rapa radix bona
dat comedenti dona,
ventrem purgat,
vocem clarificat
et bene bombat.

Ausser Weisskohl, Kohlrüben und Rüben enthielt die Kost auch eine gewisse Menge Milch. Wenn auch die Milchmenge, die früher zur Verfügung stand, nicht gross war, so lieferte die Milch doch einen wertvollen Zuschuss zum C-Vitamingehalt der Kost.

Da sichere Kostwägungen aus alter Zeit für die Zivilbevölkerung nicht vorliegen, lässt sich kein Zahlenwert für den C-Vitamingehalt angeben. Aber daraus, dass sowohl Rind- und Schweinefleisch wie gesalzener Fisch in der Regel nur als Zukost verzehrt wurden, kann man schliessen, dass der Konsum von Kohl, Kohlrüben und Rüben nicht unwesentlich war. Hieraus wiederum kann man folgern, dass die C-Vitaminversorgung, auch bevor die Kartoffel ein allgemeines Nahrungsmittel wurde, in der Regel recht gut war, jedenfalls im Herbst und Vorwinter, ehe der C-Vitamingehalt von Rüben, Kohl usw. wesentlich abgenommen hatte.

C-Vitaminquellen in neuerer Zeit. — Für Schweden und ganz besonders für Norrland dürfte man annehmen können, dass Kartoffeln und Milch die dominierenden C-Vitaminquellen sind. Da sich ein grosser Teil

dieser Arbeit auf Material aus Norrland stützt, dürfte es von Interesse sein, wenn ich, um die Anfänge des Kartoffelanbaus in Västerbotten zu beleuchten, einen Auszug aus einem Protokoll des Kirchspiels Skellefteå vom 4. April 1774 mitteile: ». . . nachdem aus Anlass eines Briefes des Oberpräsidenten . . . der Propst der Gemeinde den Vertretern des Kirchspiels vorgestellt hatte, mit welchem unermüdlichen Eifer der hochwohlgeborene Oberpräsident bemüht sei, auf alle mögliche Weise die Landwirtschaft in der Provinz zu fördern und bei der landwirtschaftlichen Bevölkerung Lust und Neigung zu dem nützlichen Kartoffelanbau zu wecken, zu welchem Zweck der genannte Herr nicht allein dieses Kirchspiel mit den nötigen Saatkartoffeln versehen, sondern auch bei der Königlichen Patriotischen Gesellschaft für einen Bewohner des Kirchspiels . . . eine Prämie für den Fleiss beantragt habe, den dieser Bauer im vergangenen Jahr auf den Kartoffelanbau verwendet hatte, forderte er die Bewohner des Kirchspiels auf, sich der Gnade der Obrigkeit durch Ausnutzung einer Pflanze verdient zu machen, die in mehreren Beziehungen dem Haushalt der einzelnen diene . . .«

Man hat Grund zu der Vermutung, dass von dem Tage, als der Kartoffelanbau in dieser Weise angeregt werden musste, bis zur Anwendung der Kartoffel in grösserem Umfang in den breiten Schichten der Bevölkerung eine erhebliche Zeit verstrich.

Bei der oben erwähnten Norrlandsuntersuchung wurde festgestellt, dass grosse Teile der Landbevölkerung von Västerbotten von einer einförmigen Milch-Mehl-Kost ohne Obst und Gemüse lebten, die sehr wenig Rind-, Schweinefleisch und Fisch enthielt. Bei Kostwägungen konstatierte man, dass die Männer, die zu dieser Kostgruppe gehörten, durchschnittlich 158 g Kartoffeln und 1046 g Milch je Tag verzehrten. Für die Frauen waren die entsprechenden Werte 135 bzw. 603 g. Es fragt sich nun, inwieweit eine so zusammengesetzte Kost vom C-Vitamingesichtspunkt aus als befriedigend angesehen werden kann. Wie oben bemerkt, kommt klinisch manifester Skorbut in diesen Gegenden nur in Ausnahmefällen vor. Dagegen wurde die C-Hypovitaminose in dieser Kostgruppe, wie oben erwähnt, als gewöhnlich bezeichnet, aber ihre Symptome waren keineswegs ausgesprochen. In der Hauptsache stützte man sich nur auf leichtere mikroskopische Zahnveränderungen (Westin).

Eine völlig sichere Berechnung des C-Vitamingehalts der Nahrung auf Grund der Kostwägungen stösst auf grosse Schwierigkeiten. Der C-Vitamingehalt der Kartoffel unterliegt starken Schwankungen, die ihrerseits auf mehreren Faktoren beruhen. Der C-Vitamingehalt der Kartoffel ist zum Teil von der Sorte abhängig (Tedin, 1941; Julén, 1944), aber ausserdem lassen sich grosse Unterschiede im C-Vitamingehalt derselben Sorte je nach dem Standort nachweisen. Als Regel pflegt zu gelten, dass eine in Südschweden (Schonen) angebaute Kartoffel reicher an C-Vitamin ist als dieselbe Sorte in Nordschweden

(Tedin, 1941; Julén, 1944). Dieser Unterschied kann bedeutend sein. Stepp u. Schröder (1941) geben an, dass C-Vitaminwerte in der Kartoffel bis zu 40 mg% in Deutschland nicht ungewöhnlich sind. Die schwedischen Werte dürften selten 24—25 mg% übersteigen, sind aber oft wesentlich niedriger. Ausserdem ist der C-Vitamingehalt starken Jahresschwankungen unterworfen. In der Regel sinkt er während der Herbstmonate rasch, um dann langsamer abzunehmen. Eine Sorte, die im Spätsommer einen hohen Wert aufweist, kann im Frühjahr in vielen Fällen einen tiefsten Wert zeigen (Julén, 1941). Da eine andere Sorte, die im Spätsommer einen mittleren Wert hat, im Frühjahr noch immer einen ziemlich hohen C-Vitamingehalt besitzen kann, sind Berechnungen über die Menge C-Vitamin, die dem Konsumenten zugeführt wird, sehr unsicher. Ausserdem spielt die Art der Aufbewahrung und Zubereitung eine nicht unwesentliche Rolle. Über die Grösse des Verlustes, der bei der Zubereitung entstehen kann, findet man verschiedene Angaben: von einem Verlust bis zu 50 % (Stepp u. Schröder, 1941) bis herab zu 1 mg% für rohgeschälte, unter günstigen Verhältnissen gekochte Kartoffeln. Westas (1941) gibt an, dass der Verlust beim Kochen für 10 verschiedene Kartoffelsorten durchschnittlich 2,1 mg% beträgt (nach van Eekelens Methode mit Rückreduktion durch H_2S usw.). Die Kartoffeln, die in Västerbotten verzehrt werden, sind in der Regel auch dort angebaut und bestehen zum grossen Teil in Mandelkartoffeln. Leider sind, soweit mir bekannt, nur zwei Untersuchungen an Mandelkartoffeln vorgenommen worden: eine von Tedin (1941) und eine von Westas (1941). Tedin fand, dass *gekochte* Mandelkartoffeln, die in der Gegend von Umeå gewachsen und Mitte Januar titriert worden waren, 9 mg% C-Vitamin hatten. Nach Westas enthielten *rohe* Mandelkartoffeln im April durchschnittlich 9,4 mg%, Ende Mai dagegen nur noch 6,6 mg%. Diese Kartoffeln waren in Upland angebaut. Hieraus scheint hervorzugehen, dass man im Frühjahr nicht mit mehr als 7,5—4,5 mg% für gekochte Mandelkartoffeln rechnen kann. Der Mittelwert dürfte für gekochte Kartoffeln im Herbst und Winter nicht 9 mg% und im Frühjahr und Vorsommer nicht 5 mg% übersteigen.

Die andere C-Vitaminquelle von dominierender Bedeutung ist die Milch. Auch hier ist es schwierig, zahlenmässig anzugeben, eine wie grosse Menge C-Vitamin dem durch die Kostwägungen festgestellten Milchkonsum entspricht, denn auch hier spielen die örtlichen Verhältnisse eine grosse Rolle: die Kuhrasse, welche die Milch liefert; ob die Milch frisch genossen wird oder ob man sie ungefähr einen Tag stehen lässt, um sie abzurahmen; ob sie separiert oder pasteurisiert wird. Mit einer jahreszeitlichen Variation rechnet man jetzt nicht mehr (Kon u. Watson, 1937). Nach direkten Angaben, die ich bei Untersuchungen in Västerbotten erhielt, wird ein grosser Teil der Milch nach etwa eintägiger Aufbewahrung mit der Hand abgerahmt und dann genossen. Die Rinderrasse, die man gewöhnlich in Norrland hält, ist die sog. hornlose.

Soweit ich feststellen konnte, ist nur eine Untersuchung an Milch dieser Rasse ausgeführt worden, nämlich von JARL (private Mitteilung). Er titrierte mit Indophenol in gewöhnlicher Weise und im Anschluss an das Melken. Der gefundene Wert war bemerkenswert hoch: nicht weniger als 18,3 mg je kg Milch. Da er aber Titrationen nur an Milch von 2 Kühen (Zwillingen) vornehmen konnte, muss man die Resultate natürlich mit grosser Vorsicht aufnehmen. Zum Vergleich sei sein Befund mitgeteilt, dass nach derselben Methode untersuchte Milch von Kühen sowohl der RSB- als der Niederungsrasse, die bei derselben Gelegenheit dasselbe Futter bekommen hatten wie die oben erwähnten Untersuchungstiere, durchschnittlich 13,8 mg C-Vitamin je kg enthielt.

Die Milch, welche die Landbevölkerung in Västerbotten geniesst, ist, wie bemerkt, oft etwa einen Tag alt und mit der Hand abgerahmt. Nach GROTH-PETERSEN (1940) soll abgerahmte Milch überhaupt kein C-Vitamin enthalten. Wahrscheinlich hat man dabei nicht das reversibel oxydierte C-Vitamin berücksichtigt. RUDOLPH (1939) fand, dass frische Milch 5,28 mg%, »Magermilch» 2,74 mg% enthielt. Dieser Wert der frischen Milch ist wesentlich höher als in Schweden. Von besonderem Interesse aber ist, dass der Unterschied zwischen frischer Milch und »Magermilch» ca. 50 % beträgt. Wenn man annimmt, dass der C-Vitamingehalt frischer Norrlandsmilch 18,3 mg je kg ist, was ein für Schweden hoher Wert ist, und dass 50 % bei eintägiger Aufbewahrung und anschliessendem Abrahmen verlorengehen, so würde diese Milch einen C-Vitamingehalt von 9,15 mg je kg haben.

Nach den oben erwähnten Kostwägungen verzehrten die Männer 168 g Kartoffeln und 1 046 g Milch je Tag, die Frauen dagegen nur 135 bzw. 603 g. Umgerechnet in mg C-Vitamin nach dem oben genannten Wert für Mandelkartoffeln — Herbst-Winter- bzw. Frühjahr-Vorsommerwerte — und für eintägige, abgerahmte Milch, würde die zugeführte Menge C-Vitamin je Mann bzw. Frau für Herbst-Winter 25 bzw. 18 mg und für Frühling-Vorsommer 18 bzw. 12 mg betragen. Diese Werte sind aller Wahrscheinlichkeit nach etwas zu hoch berechnet. Allerdings ist die Berechnung nicht exakt. Besonders zu beachten sind die niedrigen Frühjahrswerte, namentlich der für die Frauen. Ein positiv wirkender Umstand kann möglicherweise darin bestehen, dass während des dunklen und kalten Winters der C-Vitamingehalt der Milch besser gegen Oxydation geschützt sein dürfte und dass infolgedessen der C-Vitamingehalt etwas höher liegen kann, als berechnet.

Die oben behandelten Fragen lassen es wünschenswert erscheinen, dass zuverlässige Untersuchungen an konsumfertigen Nahrungsmitteln während verschiedener Zeiten des Jahres vorgenommen werden.

Die übrigen C-Vitaminquellen dieser einförmigen Milch-Mehl-Kost sind ohne grössere praktische Bedeutung. GÖTHLIN (Norrlandsuntersuchung) und andere haben angenommen, dass Multbeeren eine grosse Rolle bei der C-Vitaminversorgung der Bevölkerung Norrlands spielen.

Ich teile Wintzells (1934) Ansicht, dass die Bedeutung der Multbeeren überschätzt worden ist. Sie sind nur in beschränkter Menge zugänglich, und ihr Preis verlockt zum Verkauf, so dass der Konsum dieser Beeren seitens der örtlichen Bevölkerung selten erheblich ist.

Es ergibt sich also, dass die C-Vitaminversorgung der erwähnten Bevölkerungsklasse bereits im Herbst nicht unerheblich hinter den oben angegebenen Zahlen für den C-Vitaminbedarf zurückbleibt. Bei den Frühjahrswerten fällt dies noch mehr in die Augen. Bei anderen Kostgruppen mit abwechselnderer Nahrung, welche frisches Fleisch, frischen Fisch, Gemüse und Obst enthält, könnte es scheinen, als lägen die Verhältnisse hier wesentlich günstiger. Das Resultat beruht jedoch hier, wie immer, auf der verzehrten Menge und auf der Zubereitung der Nahrung. Es dürfte indes gewöhnlicher sein, dass Personen dieser Kostgruppen pasteurisierte Milch geniessen, was ein Vorteil vom C-Vitamingesichtspunkt sein kann, besonders, wenn die Milch erst 1—1½ Tage nach dem Pasteurisieren getrunken wird. Durch die kurze Pasteurisierung wird nämlich der C-Vitamingehalt nicht nennenswert herabgesetzt, während oxydasefördernde Bakterien usw. beseitigt werden.

Aus dem Obigen geht unter anderm hervor, dass unter friedlichen Verhältnissen der manifeste Skorbut nicht gewöhnlich ist, nicht einmal während längerer Perioden von Hungersnot, wohl aber in Kriegszeiten und auf langen Seereisen, wo man ausser einer rasch eintretenden Abnahme der C-Vitaminzufuhr auch reichlich vorkommende infektiöse Magen- und Darmkrankheiten konstatieren kann. Dies gilt sowohl für ältere als für moderne Zeit (Krieg 1914—18). Es liegt nahe, dies auf eine nahezu schockartige Verschlechterung des C-Vitaminstandards zurückzuführen, die durch ein Zusammenwirken verminderter C-Vitaminzufuhr, erhöhten Bedarfs infolge von Infektionen und möglicherweise auch eines gesteigerten C-Vitaminverlusts durch rasche Darmpassage entsteht.

Dies gilt für den manifesten Skorbut. Wie es sich mit der C-Hypovitaminose verhält, lässt sich wegen ihrer diffusen und unklaren Symptomatologie nicht mit Sicherheit sagen. Mit gewisser Wahrscheinlichkeit scheint sich zu ergeben, dass der C-Vitamingehalt der zivilen Kost in älteren Zeiten im Herbst und Vorwinter doch recht gut war.

Methoden zur Bestimmung von C-Hypovitaminose.

Seit vielen Jahren weiss man, dass bei Skorbut gewisse Knochenveränderungen eintreten, aber erst durch Höjers (1924) Methode wurde es praktisch möglich, schon in einem sehr frühen Stadium skorbutische Veränderungen der *Zähne* zu konstatieren. Durch die Zusammenarbet von Höjer und Westin sowie später durch Westin (Norrlandsuntersuchung usw.), Wilton (1937 u. 1939) und andere ist das Verfahren ausgebildet und vollendet worden.

Ein anderer Weg, eine C-Hypovitaminose objektiv zu diagnostizieren, ist die oben erwähnte *Kapillarprobe* mit ihren verschiedenen Modifikationen. Bei der Norrlandsuntersuchung wurde folgende Form derselben angewandt: Man legte mit einer Riva-Rocci-Manschette 3 Minuten einen Stauungsdruck von 80 mm am Oberarm an. Die Anzahl der eventuell entstehenden Blutungen wurde in einem kreisrunden Bezirk von 4 cm Durchmesser gezählt. Bis zu 6 Blutungen galten als normal. Die Probe lieferte indes ein Resultat, welches man nicht mit dem C-Vitamingehalt der Nahrung in Zusammenhang bringen zu können glaubte (Odin, Norrlandsuntersuchung). Die wahrscheinlich meist angewandte Methode zur Prüfung der Kapillarsprödigkeit ist die sog. Göthlinsche Probe. Gewisse Einwände gegen ihre ursprüngliche Ausgestaltung trugen dazu bei, dass Göthlin (1937 a) verschiedene Änderungen des Verfahrens vornahm. In ihrer jetzigen Form ist die Probe mit sichtlich gutem Resultat von Ahlborg (1940) und anderen angewandt worden. Da meine Untersuchungen nicht zur Aufgabe hatten, zu kontrollieren, ob die Ergebnisse der Kapillarprobe denen entsprechen, die man durch Belastungsversuche und folgende Titration des Harns gewinnt, und da gewisse Schwierigkeiten bestanden, beide Untersuchungen praktisch zu kombinieren, glaubte ich auf die Kapillarprobe verzichten zu müssen. Ein grosser Teil der Untersuchungen erfolgte auf dem Lande in abgelegenen Schulen und teilweise während der dunklen Jahreszeit, was es noch schwieriger machte, eine solche Kapillaruntersuchung korrekt durchzuführen, zumal ich gleichzeitig meinen Dienst tun musste.

Was *Jodtitration* an Harn betrifft, dürfte jetzt feststehen, dass die Werte, die man dabei erhält, in der Regel zu hoch sind, was auf anderen reduzierenden Stoffen im Urin beruht, die das Resultat beeinflussen (Ammon u. Hinsberg, 1936; Wiedenbauer, 1936, u. a.).

Bei seiner Bestimmung des Reduktions-Oxydationspotentials für Lebensmittel begann Tillmans, *2—6-Dichlorphenolindophenol* als Indikator zu benutzen, und fand, dass dieses ein brauchbares Mittel war, um den Gehalt von Pflanzensäften an antiskorbutisch wirksamer Substanz zu bestimmen (Tillmans u. Mitarb., 1932 a—c). Dieser Farbstoff — im folgenden Phenol genannt — ist ebenso wie Jod kein spezifisches Reagens für C-Vitamin, aber doch unter gewissen Verhältnissen ein gutes Hilfsmittel, um approximativ den C-Vitamingehalt von Harn, Pflanzensäften und Gewebsextrakt zu bestimmen (Harris u. Ray, 1933; v. Euler u. Burström, 1935; Fujita u. Mitarb., 1937; Wachholder, u. Hamel, 1937, u. a.). Das Titrieren muss so rasch wie möglich geschehen und ausserdem in stark saurer Lösung, p_H 2,5—3 (Harris, 1933; Göthlin, 1937 a, u. a.). Die Stoffe, welche normalerweise im Harn enthalten sind und durch ihr Reduktionsvermögen das Resultat verschieben können, sind u. a. Glutathion, Cystein, Thionein (Gabbe, 1935; King, 1936; Klodt, 1936, u. a.).

Als man zu Anfang der dreissiger Jahre begann, das Reduktionsvermögen des Harns zu untersuchen, um daraus auf seinen Gehalt an C-Vitamin schliessen zu können, ging man gewöhnlich davon aus, dass der erhaltene Wert auf C-Vitamin zu beziehen sei. Diesen Wert nannte man dann *Leerausscheidung* im Gegensatz zu dem Wert für das Reduktionsvermögen des Harns, den man nach Belastung mit Ascorbinsäure bekommt. Soweit mir bekannt, ist noch nicht bewiesen, dass dieser Leerausscheidungswert wirklich zu einem wesentlichen Teil auf C-Vitamin zurückzuführen ist, wenigstens nicht in den Fällen, wo die C-Vitaminzufuhr der Versuchsperson gering oder sogar gewöhnlich war. Dagegen gelang es Wieters (1935), nach Belastung mit Ascorbinsäure reines C-Vitamin aus dem Harn zu isolieren. Ein Leerausscheidungswert kann jedoch unter gewissen Umständen als Ausgangswert vor Beginn des Belastungsversuchs von Interesse sein, namentlich mit Rücksicht darauf, dass der Gehalt des Harns an andern reduzierenden Stoffen als C-Vitamin recht erheblich variieren kann (Gabbe, 1935, u. a.).

Was man anstrebte, war, durch Harntitration den Grad der C-Vitaminsättigung der Versuchsperson beurteilen zu können. Bei Bestimmung des Sättigungsgrades für C-Vitamin hielt man anfangs eine einzige Dosis für ausreichend, aber 1935 ging man (Harris u. Ray, 1935) zu dem Verfahren über, welches im grossen und ganzen noch heute angewandt wird. Diese sog. *Belastungsversuche* bestehen grundsätzlich darin, dass man der Versuchsperson eine bestimmte Menge C-Vitamin je Tag zuführt und gleichzeitig die Ausscheidung der reduzierenden Substanz im Harn verfolgt.

Harris und Ray verglichen auch die Resultate dieser Belastungsversuche mit der Kapillarsprödigkeit nach Göthlin und fanden gute Übereinstimmung. Eine umstrittene Einzelheit ist, wie man die Grenze für die sog. C-Vitaminsättigung zu ziehen hat. Harris u. Ray (1935) selbst nahmen an, dass der gesuchte Sättigungsgrad erreicht sei, wenn der 24-Stundenwert eine deutliche Zunahme in der Ausscheidung zeigte. Nach Jezler u. Kapp (1936) ist Sättigung erreicht, wenn der Reduktionswert des Urins, der innerhalb 12 Stunden nach der letzten Ascorbinsäuredosis ausgeschieden wird, 50 % der zugeführten Tagesdosis von 300 mg beträgt. Wachholder u. Hammel (1937) fordern, dass nach einer täglichen Zufuhr von 600 mg Ascorbinsäure 30 % davon innerhalb 24 Stunden ausgeschieden werden. Andere Autoren stellen andere Forderungen auf.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass sämtliche oben genannten Autoren für C-Vitaminsättigung verlangen, dass die Versuchsperson nach einer bestimmten täglichen Dosis C-Vitamin innerhalb gewisser Zeit eine vermehrte Menge reduzierende Substanz im Harn ausscheiden müsse. In erster Linie ist also die Vermehrung in der Ausscheidung ausschlaggebend, in zweiter die Grösse der Vermehrung. Wenn man eine gesättigte Versuchsperson belastet und die Ausschei-

dung im Harn verfolgt, findet man, dass die Ausscheidungskurve einen sehr steilen Verlauf hat, um 3—6 Stunden nach oraler Zufuhr der Ascorbinsäure ein Maximum zu erreichen. Harris (1933) konstatierte, dass die Ausscheidung schon nach 1 Stunde zu steigen begann und nach 3 Stunden ihr Maximum erreichte. Nach Jezler (1936) liegt das Ausscheidungsmaximum 2—5 Stunden nach Zufuhr der Ascorbinsäure.

Wenn man sich in Übereinstimmung mit einigen Forschern nicht damit begnügt, die Ausscheidung während einer beschränkten Anzahl Stunden nach der Ascorbinsäurezufuhr zu verfolgen, treten mehrere Momente hinzu, die das Resultat ungünstig beeinflussen. Diese Nachteile machen sich namentlich bei Untersuchung einer grösseren Anzahl Versuchspersonen bemerkbar. Unter denselben möchte ich besonders die Gefahr erwähnen, dass die gesammelte Harnmenge im Verlauf des Tages einen grossen Teil ihres Reduktionsvermögens dadurch verliert, dass ein Teil der Ascorbinsäure oxydiert (Gabbe, 1936; Lund u. Lieck, 1936, u. a.). Dieser Gefahr kann man allerdings auf mehrere Arten entgegenwirken, teils dadurch, dass man den Harn, unmittelbar nachdem er gelassen ist, ansäuert, teils dadurch, dass man ihn in einer dunklen Flasche und im Kühlschrank aufbewahrt oder jede Portion unmittelbar nach dem Urinieren besonders titriert. Wenn indes ein solches Verfahren überhaupt bei einer grösseren Anzahl Versuchspersonen durchführbar ist, so ist jedenfalls die Gefahr gross, dass sich unkontrollierbare Fehlerquellen einschleichen, die das Resultat verschieben können.

Da es sich, wie oben bemerkt, hauptsächlich um die Entscheidung handelt, wann man während der Belastung — unter Beobachtung der üblichen Formen und der oben erwähnten Vorsichtsmassregeln — eine deutliche Zunahme des Reduktionsvermögens des Harns konstatieren kann, scheint es mir zweckmässig und ausreichend, nur eine 5stündige Portion im direkten Anschluss an die Ascorbinsäurezufuhr zu untersuchen.

Beim Studium der Literatur über die erwähnten Sättigungsversuche begegnet man oft zwei Begriffen: »Sättigung» und »Sättigungsdefizit». Unter erreichter C-Vitaminsättigung verstehe ich, dass man bei C-Vitaminzufuhr eine merkliche Zunahme des Reduktionsvermögens des Harns erhält. Mit Sättigungsdefizit meine ich die Menge C-Vitamin, die bei Sättigungsversuchen zugeführt werden muss, bis die Versuchsperson gesättigt ist. Eine Person mit geringem Defizit wird somit für gesättigter gehalten als eine mit einem höheren.

Da keine Einigkeit über die Grösse der Dosis herrscht, die der Versuchsperson täglich zugeführt werden muss, sondern die Ansichten hierüber stark auseinandergehen, ist es wahrscheinlich, dass sich die Resultate verschiedener Autoren nicht ohne weiteres vergleichen lassen. Dieser Meinung ist u. a. auch Difs (1940).

In gewissen Fällen kann es ferner von Interesse sein zu wissen, wie sich die C-Vitaminausscheidung verhält, wenn man die Diurese zu

steigern sucht, indem man die Versuchsperson eine besondere Menge Wasser trinken lässt — sog. *Wasserprobe*. Johnson u. Zilva (1934) führten 1—2 Liter Wasser zu und konstatierten, dass dies die ausgeschiedene Menge C-Vitamin nicht veränderte. Dagegen fanden Jezler u. Kapp (1936), dass die Wasserprobe eine vermehrte Ausspülung von C-Vitamin herbeiführte, aber die Zeit der Ausscheidung nicht beeinflusste. Hierauf komme ich bei dem Bericht über meine eigenen Versuche zurück.

Unter Schutzdosis für den Menschen oder Minimi protective dose — abgekürzt MPD — versteht man den für Erwachsene unerlässlichen Bedarf an C-Vitamin, gerechnet in mg Ascorbinsäure je kg Körpergewicht und Tag, zur Verhinderung von Skorbut, auch in latenter Form. Die Grösse der MPD ist Gegenstand vieler langwieriger Untersuchungen gewesen. Dabei sind die einzelnen Autoren zu teilweise recht verschiedenen Schlüssen gelangt. Ich führe einige Beispiele an:

Göthlin (1931) hatte mit seiner Kapillarmethode gefunden, dass der unumgängliche Bedarf des erwachsenen Menschen an C-Vitamin, berechnet je kg Körpergewicht und Tag, die Menge Vitamin ist, die in 0,7—1,0 ccm soeben ausgepresstem Saft frischer gelber Mittelmeerapfelsinen enthalten ist. Dies würde bedeuten, dass die MPD für einen Menschen von 70 kg Gewicht 49—70 ccm solchen Apfelsinensafts beträgt. Wenn man annimmt, dass 2 mg Ascorbinsäure 3 ccm Apfelsinensaft entsprechen, würde diese MPD 33—47 mg C-Vitamin betragen (Harris u. Ray, 1933).

Van Eekelen (1936) machte Bestimmungen an Blutserum. Er sättigte die Versuchspersonen erst mit Ascorbinsäure. Nach erreichter Sättigung erhielten sie C-vitaminfreie Kost und wurden dann nach einer Anzahl Tagen von neuem gesättigt. Die Menge der nun zugeführten Ascorbinsäure teilte er durch die Anzahl Tage, die es dauerte, bis die Versuchspersonen wieder gesättigt waren. Der so berechnete Tagesbedarf war indes stark von der Anzahl Tage zwischen den beiden Versuchen abhängig. Die Dosis, die man bei der Untersuchung findet, gibt also keinen sicheren Aufschluss über die kleinste Schutzdosis. Sie beantwortet vielmehr die Frage, welche Menge erforderlich ist, um unter gewissen Umständen Sättigung herbeizuführen. Van Eekelen glaubte indes, aus diesen Versuchen schliessen zu können, dass die MPD für einen Erwachsenen von 90 kg Gewicht 34—63 mg beträgt. Für einen Menschen von 70 kg liegt seiner Ansicht nach die MPD um 50 mg.

Nachdem man entdeckt hatte, dass C-Vitamin identisch mit Ascorbinsäure ist, machte Göthlin einen neuen Versuch, die Schutzdosis zu bestimmen, diesmal zusammen mit Frisell u. Rundqvist (1937). Bei diesen Versuchen wurde den Versuchspersonen, deren Diät laut Berechnung bloss 2 mg C-Vitamin je Tag enthielt, das Vitamin in Form von Ascorbinsäurelösung in steigender Dosis zugeführt. Gleichzeitig wurde die Kapillarsprödigkeit nach Göthlins neuer Modifikation mit doppel-

seitigem Petechialindex kontrolliert. Hieraus berechneten die Verfasser dann einen sog. Kapillarindex und fanden, dass die MPD nach dieser Methode 0,39—0,48 mg Ascorbinsäure je Tag und kg Körpergewicht betrug. Für eine Person von 70 kg Gewicht entspricht dies einem Wert von 27,3—33,6 mg, also im Vergleich mit dem vorhergehenden Resultat ein recht bedeutender Unterschied.

Nach SCHULTZER (1937 a und b) liegt die MPD unter 40 mg. Zu dieser Ansicht kam er bei Versuchen, Skorbutpatienten mit schwachen Ascorbinsäuredosen zu sättigen.

CRANDON, LUND u. DILL (1940) berechneten auf Grund ihrer bemerkenswerten Untersuchung, dass die MPD für den Erwachsenen zwischen 30 und 45 mg je Tag liegt.

Der Unterschied zwischen den Resultaten verschiedener Forscher ist also recht erheblich. Aber auch die Ergebnisse, zu denen ein und derselbe Autor, z. B. VAN EEKELEN, GÖTHLIN und CRANDON, gelangt ist, zeigen einen grossen Unterschied zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Wert. Dass es sich praktischgenommen als unmöglich erwiesen hat, zu einer festen MPD zu gelangen, hat viele Ursachen. Eine derselben ist natürlich, dass die Autoren verschiedene Methoden angewandt haben. Eine andere, vielleicht nicht weniger wichtige Ursache ist, dass der ganze Begriff C-Hypovitaminose sehr diffus ist. Wenn man nicht mit Sicherheit entscheiden kann, was das ist, wogegen man eine Schutzdosis sucht, so muss naturgemäss auch diese Schutzdosis ein unsicherer Begriff sein.

Die Auffassung der hier angeführten Forscher dürfte sich dahin zusammenfassen lassen, dass eine Dosis von etwa 40 mg C-Vitamin als Schutz gegen latenten Skorbut für einen Erwachsenen von 70 kg Gewicht genügt. Ich möchte jedoch nochmals unterstreichen, dass die angegebenen Werte nur als approximativ anzusehen sind. Es ist z. B. kaum wahrscheinlich, dass man, wenn CRANDON mit einer schwächeren Dosis während einer grösseren Anzahl Tage gesättigt worden wäre, zu demselben Wert gekommen sein würde wie jetzt. Ferner ist es möglich, dass man bei einer andern Versuchsperson, die unter anderen Verhältnissen aufgewachsen wäre, ein anderes Resultat erhalten hätte. Oben wurde berechnet, dass die C-Vitaminzufuhr in einer Bevölkerungsgruppe Nordschwedens für Männer bzw. Frauen im Herbst-Vorwinter 25 bzw. 18 mg und im Frühjahr-Vorsommer 18 bzw. 12 mg betrug. Nach dem, was oben über die Grösse der Schutzdosis gesagt wurde, besteht also ein markanter Unterschied. Dass man bei der grossen Norrlandsuntersuchung nur einige wenige Fälle von manifestem Skorbut und bloss gewisse mikroskopische Zahnveränderungen als Zeichen von C-Hypovitaminose fand, beruht daher wahrscheinlich auf Faktoren, die noch nicht völlig bekannt sind.

Das Verhältnis zwischen Sättigungsdefizit und C-Hypovitaminose.

Als Harris u. Ray (1935) ihre Belastungsversuche begannen, nahmen sie an, dass ungenügende Sättigung gleichdeutig mit einer C-Hypovitaminose sei. Seitdem waren die Ansichten hierüber geteilt.

Schon daraus, dass, wie oben bemerkt, das klinische Bild einer C-Hypovitaminose sehr unbestimmt ist, folgt natürlich, dass Zweifel darüber herrschen muss, wie ein Sättigungsdefizit bei Entscheidung der Frage zu beurteilen ist, ob C-Hypovitaminose vorliegt oder nicht. Nach Jezler (1936) ist ein Defizit von 900—1 200 mg als C-Hypovitaminose zu deuten. Gander u. Niederberger (1936) sind der Ansicht, dass ein Defizit von 800 mg »kaum bei Gesunden vorkommen kann» und gewöhnlich nicht unter 50 Jahren. Wachholder (1938 a) unterscheidet drei Grade:

1. Voll ausreichende C-Vitaminzufuhr = Defizit von 300—500 mg, wobei der Körper keinerlei »Gegenregulation» vorzunehmen braucht.
2. Ein Mangelzustand, bei dem die Fähigkeit des Körpers zu »Gegenregulation» ausreicht, um die Zufuhr zu normalisieren = ein Defizit von 1 000—1 200 mg.
3. Der wirkliche Mangelzustand oder die C-Hypovitaminose = Defizit über 1 200 mg.

Als Vertreter einer andern Ansicht sei endlich Difs (1940) angeführt, der in seiner wertvollen Abhandlung sagt, dass man streng zwischen den Begriffen »Sättigungsdefizit» und »C-Mangelkrankheit» unterscheiden müsse, *bis man durch histopathologische oder eine andere gleichwertige Untersuchungsmethode die Diagnose »Gesundheit» bzw. »C-Mangelkrankheit» verifiziert habe.*

Zur Erklärung dieses seines Standpunkts sei angeführt, dass zu seinem Material eine Person gehörte, die bei Belastung ein Defizit von nicht weniger als 5600 mg zeigte, ohne Zeichen von Skorbut aufzuweisen, abgesehen von einer leichten Gingivitis und einem nach C-Vitaminzufuhr etwas gebesserten Appetit. Die Versuchsperson war ein 51jähriger gesunder Arbeiter mit einem Gewicht von 111 kg. Soweit mir bekannt, ist dies eine einzig dastehende Tatsache, dass ein Gesunder ohne deutliche Zeichen von Skorbut oder C-Hypovitaminose ein Defizit von dieser Grösse aufweisen kann.

Bei seinen Sättigungsversuchen ging Difs so zuwege, dass er den Versuchspersonen am ersten Tage 10 mg Ascorbinsäure je kg Körpergewicht zuführte, darauf 300 mg je Tag, bis Sättigung erreicht war. Als Sättigung gibt er einen Wert der reduzierenden Substanz im Harn von 5 mg% an.

Aus Tabelle 16 in Difs' Abhandlung ist unter anderm eine Gewichtsdifferenz zwischen untersuchten Personen von nicht weniger als 57 kg

(111—54 kg) ersichtlich. Stellt man einige in dieser Tabelle enthaltene extremere Fälle nach Gewicht und C-Defizit (nach Difs) zusammen, berechnet man ferner die Anzahl Tage, die zu Sättigung erforderlich sind, sowie die Anzahl mg je kg Körpergewicht und Tag für die ausgewählten Versuchspersonen, und macht man schliesslich das *Gedankenexperiment*, dass diejenigen, welche nach Difs eine maximale Dosis (mg je kg und Tag) erhielten, statt dessen die niedrigste Dosis erhalten hätten und umgekehrt, so ergibt sich folgendes:

Nr.	Sättigungsdosis in mg	Gewicht kg	Alter	Anzahl Tage bis zur Sättigung	Anzahl mg je kg und Tag	Gedankenexperiment: Anzahl mg je kg und Tag	Gedankenexperiment: Anzahl Tage bis zur Sättigung
1	1275 = 670						
	+ 2 · 300	67	21	3	6,3	3,1	6,0
2	600 = 600						
	+ 0	60	24	1	10,0	3,1	3,2
15	1400 = 540						
	+ 3 · 300	54	82	4	6,9	3,1	8,3
16	5600 = 1110						
	+ 15 · 300	111	51	16	3,1	10,0	5,0
17	4075 = 830						
	+ 11 · 300	83	53	12	4,1	10,0	4,9
18	3575 = 670						
	+ 10 · 300	67	40	11	5,0	10,0	5,5
50	1750 = 900						
	+ 3 · 300	90	50	4	4,8	10,0	1,9
53	1400 = 560						
	+ 3 · 300	56	56	4	6,3	3,1	8,0

1. Nr. 16. Höchstes Körpergewicht von allen — 111 kg —, erhielt 3,1 mg je kg und Tag; *Defizit 5600 mg*!
2. Nr. 2. Körpergewicht nur 60 kg und ein Defizit von nur 600 mg, bekam nicht weniger als 10,0 mg je kg und Tag.
3. Nimmt man an, dass Nr. 2 nur 3,1 mg je kg und Tag erhalten hätte, so ist es möglich, dass er erst nach 3 Tagen gesättigt worden wäre.
4. Hätte Nr. 16 10,0 mg je kg und Tag bekommen, so ist es gleichfalls möglich, dass er binnen 5 Tagen gesättigt worden wäre; doch sei hier nochmals betont, dass dies nur eine Annahme ist, die jedoch zeigt, wie wichtig einheitliche Grundsätze für die Ausführung der Belastungsversuche und für die Möglichkeit sind, Ergebnisse verschiedener Untersuchungen miteinander zu vergleichen.

Bei Versuchen, die MPD für Menschen zu bestimmen, hat man in der Regel eine bestimmte Dosis je kg Körpergewicht zugeführt, was als natürlich angesehen werden darf. Es ist auch wahrscheinlich, dass der

Bedarf in gewissem Grade vom Alter abhängt (Gander u. Niederberger, 1936, u. a.). Dementsprechend scheint es auch bei Belastungsversuchen richtig zu sein, dass die zugeführte Tagesdosis im Verhältnis zum Körpergewicht steht, eventuell so, dass man 3 oder 4 mg je kg Körpergewicht zuführt.

Es ist schwer, eine annehmbare Erklärung zu finden, weshalb verschiedene Forscher bei Beurteilung des Wertes eines C-Vitamindefizits und seiner Bedeutung für die Abgrenzung eines durchaus physiologischen Defizits von einem pathologischen Wert, der mit C-Hypovitaminose gleichgestellt werden kann, zu so verschiedenen Ansichten gelangt sind. Einer der Gründe hiervon dürfte sein, dass das Untersuchungsmaterial eines Forschers nicht immer direkt vergleichbar mit dem eines andern ist. Ein anderer Grund, auf den auch Difs (1940) hinweist, ist, dass die einzelnen Autoren eine verschiedene Definition des Begriffes C-Vitaminsättigung zugrunde legen. Die Grenze für eine C-Hypovitaminose wird, wie oben gesagt, von einigen Autoren mit einem Defizit von 800—1 200 mg oder etwas mehr identifiziert. Gleichzeitig zieht Difs, wie schon bemerkt, in Zweifel, ob man gegenwärtig überhaupt berechtigt ist, auf Grund eines Defizits die Diagnose C-Hypovitaminose zu stellen. Man muss sich erinnern, dass die C-Vitaminzufuhr sowohl in England als in Deutschland zur Zeit der genannten Untersuchungen wesentlich grösser war als die hier angegebene Zufuhr in Västerbotten. In unserm Lande haben indes frühere Untersuchungen, u. a. die Norrlandsuntersuchung, ergeben, dass die C-Hypovitaminose bei uns nicht ungewöhnlich ist, was durch Zahnuntersuchungen bestätigt wurde (Westin). Auf Grund der früher erwähnten Kostwägungen wurde die C-Vitaminzufuhr für eine erhebliche Schicht der Bevölkerung Norrlands berechnet. Diese Berechnungen verstärkten den Verdacht, dass die C-Vitaminversorgung dieser Bevölkerung wesentlich unter der für Deutschland 1930—1940 geltenden Mindestforderung lag. Trotz dieser geringen C-Vitaminzufuhr konnte, wie bereits bemerkt, bisher keine C-Hypovitaminose nachgewiesen werden, abgesehen von den oben erwähnten Zahnveränderungen und einer von mehreren Forschern konstatierten ziemlich allgemeinen pathologischen Kapillarsprödigkeit (Göthlin, Gedda u. Falk, 1932; Wintzell, 1934 u. a.).

Theorien über die Schutzmassnahmen des Organismus bei C-Vitaminmangel.

Die Faktoren, welche zusammenwirken, dass trotz langer subnormaler C-Vitaminzufuhr nicht immer sichere klinische Zeichen von Skorbut oder C-Hypovitaminose auftreten, sind, wie schon bemerkt, nicht bekannt.

Zu den Forschern, welche angrenzende Probleme eingehender studiert haben, gehört Wachholder (1938 a). Indes beschäftigen sich

seine Untersuchungen mit den Veränderungen, die im Zusammenhang mit akutem C-Vitaminmangel entstehen. — Martini, Bonsignore u. Pinotti (1935, zit. Wachholder, 1938 a) haben zu zeigen versucht, dass bei Meerschweinchen, die an akutem C-Vitaminmangel leiden, der Gehalt an Dehydroascorbinsäure wesentlich zunimmt, und zwar so, dass um die Zeit, wenn die Tiere an Skorbut sterben, C-Vitamin in der Hauptsache nur in Form von Dehydroascorbinsäure nachweisbar ist. Dies beruht ihrer Ansicht nach auf einem Nachlassen der Rückreduktionsfähigkeit. Die Entstehung von Skorbutsymptomen würde also nicht nur durch ungenügende C-Vitaminzufuhr bedingt sein, sondern grossenteils auch durch eine Abnahme der Fähigkeit des Körpers, bei C-Vitaminmangel die Dehydroascorbinsäure wieder zu Ascorbinsäure zurückzureduzieren.

Um diese Angaben zu kontrollieren, führte Wachholder (1938 b) folgenden Versuch aus: Eine Versuchsperson wurde auf C-vitaminfreie Kost gesetzt und die Fähigkeit des Blutplasmas kontrolliert, momentan (innerhalb 2—3 Minuten) Ascorbinsäure zu oxydieren bzw. Dehydroascorbinsäure zurückzureduzieren. Dabei fand er, dass die Fähigkeit zur Oxydation von Ascorbinsäure abnahm. Nach 31tägiger C-vitaminfreier Kost konnte er ausserdem eine gewisse, vorher nicht vorhandene, Fähigkeit des Blutplasmas konstatieren, Dehydroascorbinsäure wieder zu Ascorbinsäure zurückzureduzieren. Deshalb stellte er die Hypothese auf, dass die hierdurch entstehende Ersparung durch »eine Einschränkung des irreversiblen Vitaminverbrauches unter Ersatz durch eine Verstärkung und Beschleunigung seines reversiblen Umsatzes» verursacht sei. Um diese Fragen näher zu studieren, begann er Meerschweinchenversuche (1938). Die Tiere wurden auf C-vitaminfreie Kost gesetzt und der Gehalt an Ascorbinsäure bzw. Dehydroascorbinsäure kontinuierlich in Blutplasma und Organen verfolgt. Er untersuchte auch, wie dabei »Gewebsbrei» dieser Tiere — Leber, Lunge, Niere, Herz, Dünndarm und Gehirn — seine Fähigkeit änderte, zugesetzte Ascorbinsäure zu Dehydroascorbinsäure zu oxydieren bzw. die letztere wieder zu Ascorbinsäure zurückzureduzieren. Beim Titrieren wandte er Martini u. Bonsignores Methylenblaumethode nach Reduktion mit H_2S an. Die Versuche ergaben, dass der Ascorbinsäuregehalt in Blutplasma bzw. Organen während der ersten Tage der C-Vitaminkarenz rasch sank und dann langsamer abnahm. Nach einer C-Vitaminkarenz von 2—3 Wochen fand Wachholder bei gewissen Organen eine vorübergehende Erhöhung des Ascorbinsäuregehalts. Ferner stellte er fest, dass die Fähigkeit der Gewebe zur Oxydation von Ascorbinsäure bei C-Vitaminmangel stark zunahm. Darin, dass die erwähnte vorübergehende Steigerung des Ascorbinsäuregehalts in dem Zeitpunkt eintrat, zu dem Meerschweinchen bei C-vitaminfreier Kost gewöhnlich ausgesprochenere klinische Skorbuterscheinungen aufzuweisen pflegten, sah er einen Beweis für die Annahme, dass diese manifesten Skorbutsymptome nicht

darauf beruhen, dass der Gehalt an Ascorbinsäure unter einen gewissen kritischen Punkt sinkt, sondern, in Übereinstimmung mit der Ansicht von MARTINI und Mitarb., auf der unzureichenden Fähigkeit des Körpers, bei hochgradigem C-Vitaminmangel die Dehydroascorbinsäure zurückzureduzieren. Im Endstadium von Skorbut hatten MARTINI u. Mitarb. so gut wie ausschliesslich Dehydroascorbinsäure gefunden. Dies konnte WACHHOLDER nicht bestätigen, der den hohen Gehalt an Dehydroascorbinsäure, welchen MARTINI u. Mitarb. konstatiert hatten, damit erklärt, dass es ihnen nicht gelungen sei, sich während des Versuchs gegen Autooxydation zu schützen. — Die beiden erwähnten Untersuchungen scheinen zu ergeben, dass bei akutem C-Vitaminmangel der reversible C-Vitaminumsatz zunimmt, wobei das C-Vitamin bis zu gewissem Grade als Katalysator wirkt. Die erwähnte Zunahme des Ascorbinsäuregehalts nach einer C-Vitaminkarenz von 2—3 Wochen gibt WACHHOLDER Anlass zu der Vermutung, dass man ausser dem Sparmechanismus durch den C-Vitaminmangel auch eine beschränkte Fähigkeit zu C-Vitaminsynthese hervorrufen kann.

Um dies näher zu studieren, führten WACHHOLDER, BAUCHE u. PODESTÀ 1938 folgenden Versuch aus. Organe oder Teile von solchen wurden 6 Stunden bei 37° in Ringerlösung aufbewahrt, worauf der C-Vitamingehalt untersucht wurde. Zum Schutz gegen Oxydation wurde Glutathion zugesetzt. In gewissen Fällen konnten sie nun eine Zunahme des C-Vitamingehalts feststellen, besonders bei Tieren, die mit C-vitaminfreier Kost gefüttert waren. Diese Zunahme führten sie auf C-Vitaminsynthese zurück.

Es ist also jedenfalls wahrscheinlich, dass der Körper schon bei einem *akuten* C-Vitaminmangel eine gewisse Fähigkeit zeigt, diesen Mangel zu kompensieren, in erster Linie durch eine Steigerung des reversiblen Umsatzes, in zweiter durch eine begrenzte C-Vitaminsynthese. *Diese Massnahmen vermögen jedoch nach* WACHHOLDER *nicht gegen Skorbut zu schützen, falls der Mangelzustand anhält.*

Es ist entschieden darauf hinzuweisen, dass W. keine Versuche ausgeführt hat, welche zeigen, wie dieser Sparmechanismus, den er konstatiert zu haben glaubt, bei einem langsam einsetzenden Vitaminmangel wirkt. Indes ist es offenbar möglich, dass eine bessere Ausnutzung des C-Vitamins durch Rückreduktion von Dehydroascorbinsäure bis zu gewissem Grade gegen eine unzureichende Zufuhr von C-Vitamin schützt. Dasselbe gilt von den Versuchen, durch die eine C-Vitaminsynthese nachgewiesen werden soll. Falls eine solche wirklich bei Meerschweinchen möglich ist, was einstweilen kaum als sicher bewiesen angesehen werden kann, würde auch sie dazu beitragen, das Tier bei eintretendem Mangel gegen Skorbut zu schützen. Mit diesen Schutzmöglichkeiten muss man indes bei Deutung der Versuche rechnen, die ich ausgeführt habe, um nachzuweisen, dass geringe Zufuhr von C-Vitamin bei langsam eintretendem Mangel besser vertragen wird

als bei akutem. Die Gewöhnung, die im ersteren Fall denkbar ist, kann unter anderm auch zur Folge haben, dass der Bedarf des Körpers an C-Vitamin abnimmt. Die Frage des näheren Mechanismus der zunehmenden Toleranz bei langsam eintretendem C-Vitaminmangel liegt indes ausserhalb des Rahmens dieser Arbeit. Hier handelte es sich in erster Linie darum, die Tatsache zu konstatieren. Erst nachdem eine solche Toleranz sicher festgestellt ist, hat man Anlass, spezielle Untersuchungen vorzunehmen, um den dabei wirksamen Mechanismus zu erforschen.

Achylie und C-Hypovitaminose.

Das Verhältnis zwischen Achylie und C-Hypovitaminose dürfte noch nicht völlig geklärt sein. Viele Autoren nehmen aus verschiedenen Gründen an, dass eine Achylie a priori ungünstig auf den C-Vitaminstandard wirkt. Odin (Norrlandsuntersuchung) hält es für wahrscheinlich, dass eine erhöhte Blutungstendenz auf Achylie beruhen kann. Diese Ansicht vertritt u. a. auch Schultzer (1936), der keinen Parallelismus zwischen Kapillarsprödigkeit und C-Vitaminzufuhr bei Achylikern entdecken konnte. Öhnell (1932) fand bei 80 Fällen mit Skorbut oder C-Hypovitaminose nur in 19 % Achylie und bezweifelt, ob die Azidität in diesem Zusammenhang überhaupt eine Rolle spielt.

Gelegentlich der mehrfach angeführten Norrlandsuntersuchung gibt Odin folgende Werte für die Achyliefrequenz an:

	Männer		*Frauen*	
	Anzahl Untersuchte	Kongo neg.	Anzahl Untersuchte	Kongo neg.
Umeå	2260	36,3 %	2308	42,5 %
Lund	265	12,5 %	177	18,1 %
Borås	276	9,8 %	249	17,7 %

Die Untersuchungen erfolgten stets mit derselben Methodik: Ewald Boas' Probefrühstück mit Ausheberung nach 30 Min. Bei Kontrolle durch fraktionierte Untersuchung derjenigen, die bei E. B. Kongonegativ wurden, fand man, dass 36,6 % positiv waren.

Auch die Altersverteilung ist in diesem Zusammenhang von gewissem Interesse. Sie war bei E. B. folgende:

	Anzahl Fälle	Kongo neg.
13—18 Jahre	6	(20 %)
19—30 »	22	30 %
31—50 »	30	33,3 %
51—65 »	27	51 %

Die Achyliefrequenz steigt also mit dem Alter.

Falls Achylie eine grössere Rolle für den C-Vitaminbedarf spielen würde, könnte man vermuten, dass das Umeå-Material grosse Neigung

zu Skorbut gezeigt haben würde, was indes nicht der Fall war. Es ist deshalb wahrscheinlicher, dass die Achylien nicht die Bedeutung für den C-Vitaminumsatz haben, die ihnen von vielen Autoren zugeschrieben wird, jedenfalls nicht, soweit es sich um das natürliche C-Vitamin handelt, welches der Körper mit der Nahrung erhält. Dagegen kann man eher darüber streiten, wie Achylie auf synthetisch hergestellte Ascorbinsäure wirkt. Kreuzwendich v. d. Borne (1939) untersuchte 9 Patienten mit Anaemia perniciosa, bei der bekanntlich komplette Achylie besteht, und konnte keine Anzeichen von gestörter Resorption oder Zerstörung von C-Vitamin entdecken. Dies scheint weiterhin für die Annahme zu sprechen, dass man die Bedeutung der Achylien für den C-Vitaminumsatz nicht überschätzen darf, möglicherweise mit dem obigen Vorbehalt für zugeführte synthetisch hergestellte Ascorbinsäure. Nach Odin, Schultzer und Öhnell (siehe oben) kann man dagegen bei Achylien eine Zunahme der Kapillarsprödigkeit bemerken, die nicht auf C-Vitaminmangel zu beruhen scheint. Man kann es deshalb in gewissen Fällen schwer für ausgeschlossen erklären, dass ein positiver Ausfall der Kapillarprobe Verdacht von C-Vitaminmangel entstehen lässt, wo solcher nicht vorhanden ist. Bei Kindern und Jugendlichen, bei denen die Achylie weniger gewöhnlich ist, scheint diese Gefahr jedoch geringer zu sein und kann z. B. kaum das Ergebnis der Untersuchungen beeinflusst haben, die von Göthlin, Gedda, Falk (1932) und Wintzell (1934) ausgeführt worden sind.

Dagulf (1939) untersuchte 200 Personen mit Tuberkulose. Unter diesen fand er 15 Achyliker, 70 mit pos. und 39 mit neg. Kongo und stellte fest: »Ein Unterschied im Titer liegt bei den beiden Gruppen nicht vor, was dafür spricht, dass ein konsekutiver relativer Salzsäuremangel die C-Vitaminresorption nicht erschwert hat.«

Zusammenfassung.

Die Geschichte des Skorbuts zeigt, dass eine Anhäufung von Fällen dieser Krankheit vor allem in Kriegszeiten und auf langen Seereisen vorzukommen scheint, während in Hungerperioden, auch wenn sie lange anhielten, keine Skorbutepidemien aufzutreten pflegten. Schon dies deutet darauf hin, dass plötzlich einsetzender C-Vitaminmangel schlechter vertragen wird als ein langsam eintretender.

Die letzte grosse Skorbutepidemie in Schweden wütete i. J. 1781 auf der schwedischen Flotte, als diese längere Zeit in der Nordsee kreuzte. Den Verlauf dieser Epidemie versucht der Verfasser teils an der Hand veröffentlichter Angaben, teils auf Grund eigener Archivstudien näher zu analysieren. Bei Prüfung der Zusammensetzung der damaligen Seemannskost findet man, dass sie praktisch frei von C-Vitamin war. Aus den Beschreibungen der Epidemie geht hervor, dass damals Fieberkrankheiten in Verbindung mit Enterocoliten herrschten. Diese Um-

stände zusammen dürften die Entstehung der erwähnten Skorbutepidemie erklären.

Bevor die Kartoffel allgemein in Anwendung kam, bestanden die C-Vitaminquellen der zivilen Kost in Kohl und Rüben. Eine quantitative Berechnung des C-Vitamingehalts dieser Kost konnte nicht vorgenommen werden. Bei der Norrlandsuntersuchung 1929—31 fanden umfassende Kostwägungen statt. Auf Grund dieser stellte der Verfasser Berechnungen an, welche ergaben, dass der C-Vitamingehalt der einseitigen Milch-Mehl-Kost (LIa-Kost) für Männer auf 25 bzw. 18 mg für Herbst-Winter bzw. Frühjahr-Vorsommer geschätzt werden kann. Für Frauen sind die entsprechenden Werte 18 bzw. 12 mg, alles je Tag. Zahnuntersuchungen gelegentlich der Norrlandsuntersuchung schienen darauf hinzudeuten, dass ein gewisser Grad von C-Hypovitaminose in der Bevölkerung mit LIa-Kost vorlag. Dagegen waren Fälle von manifestem Skorbut in der untersuchten Bevölkerung sehr selten.

Von den Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der C-Hypovitaminose bespricht der Verfasser die Zahnschnittmethode, die Kapillarmethode und endlich Harntitration mit Jod und 2—6-Dichlorphenolindophenol in Verbindung mit Belastungsversuchen. Er gibt einen Bericht über die Erfahrungen verschiedener Forscher hinsichtlich der Grösse der Schutzdosis. Aus diesen scheint hervorzugehen, dass 40 mg C-Vitamin je Tag als Schutzdosis gegen latenten Skorbut bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg angesehen werden können. Jedoch ist es möglich, dass dieser Wert zu hoch ist.

Manche Autoren haben Gleichheitszeichen zwischen Sättigungsdefizit und C-Hypovitaminose gesetzt. Indes ist das klinische Bild der C-Hypovitaminose sehr unbestimmt. Hieraus erklärt es sich, dass Unsicherheit darüber herrscht, wie ein Sättigungsdefizit im Verhältnis zu dieser Diagnose zu beurteilen ist. Man hat Defizitwerte zwischen 800 und 1 200 mg als den gesuchten Grenzwert für C-Hypovitaminose angegeben. Andere Autoren äussern sich zurückhaltender, und Difs (1940) führt Gründe dafür an, dass man streng zwischen den Begriffen Sättigungsdefizit und »C-Mangelkrankheit» unterscheiden müsse, solange die Diagnose »Gesundheit» bzw. »C-Mangelkrankheit» nicht durch histopathologische Untersuchung bestätigt sei.

Die Faktoren, welche gemeinsam bewirken, dass trotz langer subnormaler C-Vitaminzufuhr klinische Zeichen von Skorbut oder C-Hypovitaminose ausbleiben, sind noch nicht völlig bekannt. Unter den Autoren, welche diese Frage näher studiert haben, werden Wachholder und Mitarbeiter (1938 a und b) angeführt. Ihrer Ansicht nach stellt sich bei einem akuten C-Vitaminmangel in erster Linie eine Fähigkeit des Körpers zu besserer Ausnutzung des C-Vitamins und in zweiter eine begrenzte C-Vitaminsynthese ein. Indes sagt Wachholder selbst, dass diese Schutzmassnahmen nicht gegen Skorbut schützen können, falls der Mangelzustand längere Zeit anhält. Diese Schutzmassnahmen sind

offenbar als ein akut einsetzender Sparmechanismus anzusehen, der das Auftreten manifester Skorbuterscheinungen nur verzögert. Dagegen können sie nicht ausreichend erklären, warum ein Mensch, bei dem während einer langen Folge von Jahren relativer C-Vitaminmangel bestanden hat, nicht schliesslich manifeste Skorbutsymptome aufweist.

Aus der Literaturübersicht ergibt sich, dass die Frage der verschiedenen Toleranz bei plötzlich bzw. langsam einsetzendem C-Vitaminmangel bisher nicht näher untersucht worden ist, dass aber die Beobachtungen einiger Autoren auf die Möglichkeit eines solchen Unterschieds hindeuten. Dieses Problem zu klären, ist die Hauptaufgabe der vorliegenden Arbeit. Zu diesem Zwecke wurde teils klinisches Material benutzt, teils wurden experimentelle Untersuchungen ausgeführt.

TEIL I.

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN.

Kap. 2. Material und Methodik der klinischen Untersuchungen.

Um, wenn möglich, die Frage nach der Bedeutung der Gewöhnung für den C-Vitaminbedarf zu beantworten und gleichzeitig eine Anzahl aktuelle Skorbutprobleme zu beleuchten, führte ich in den Jahren 1936—1937 Belastungsversuche an Personen in Västerbotten aus.

Als Kontrollmaterial bei den Belastungsversuchen an Erwachsenen verwendete ich Ärzte und andere Personen im Krankenhaus in Skellefteå, deren Kost abwechselnd und reich an Obst und Gemüse war. Sie entsprach der, die man bei der Norrlandsuntersuchung BIIc nannte. Das Untersuchungsmaterial, welches mir in erster Linie zur Verfügung stand, bestand aus Patienten der Medizinischen Abteilung des Krankenhauses in Skellefteå. Dabei wählte ich nur solche, deren Krankheiten vom C-Vitamingesichtspunkt völlig irrelevant waren und deren Kostanamnese vermuten liess, dass ihre C-Vitaminversorgung knapp war. Auch alle Personen, die in den letzten Monaten Infektionen der einen oder anderen Art durchgemacht hatten, wurden von den Versuchen ausgeschlossen.

Da es von Wichtigkeit war, einen Vergleich zwischen dem C-Vitaminstandard im Herbst und Frühjahr anstellen zu können, wurde eine Untersuchung an Schulkindern aus 4 Landvolksschulen in Västerbotten vorgenommen, die in Bezirken liegen, wo man in der Regel von der einförmigen Milch-Mehl-Kost ohne Obst und Gemüse lebte. Die Kost entsprach der LIa der Norrlandsuntersuchung. Als Kontrollmaterial für diese Kinder wurden Schüler der gemischten Realschule in Skellefteå gewählt. Diese Schüler hatten eine ziemlich abwechselnde Kost mit Gemüse und Früchten in mässiger Menge, die ungefähr der BIIb der Norrlandsuntersuchung entsprach. Ferner wurden die Schüler einer landwirtschaftlichen Schule untersucht, und leider im Herbst nur männliche, im Frühjahr nur weibliche. Die Kost entsprach auch hier in der Hauptsache der LIa. Diese Geschlechtsverteilung beruhte darauf, dass man im Herbst nur männliche und im Frühjahr nur weibliche Schüler hatte, die meisten in den 20er Jahren. Endlich hatte ich Gelegenheit zu genauer Verfolgung eines Skorbutfalles, der im Krankenhaus behandelt wurde.

Die Leerausscheidung wurde sowohl an Kindern als an Erwachsenen im Herbst wie im Frühjahr untersucht. Diese Untersuchung wurde an einer 5stündigen Harnportion ausgeführt. Grundsätzlich wurde dieselbe Methode bei den Belastungsversuchen angewandt, so dass also die Harnmenge untersucht wurde, die in den ersten 5 Stunden nach Zufuhr der Ascorbinsäure ausgeschieden worden war. Die Ausscheidungskurve für C-Vitamin wurde sowohl mit als ohne Wasserversuche studiert.

Wie oben erwähnt, führte ich Belastungsversuche sowie Harntitration mit 2—6-Dichlorphenolindophenol in sauerer Lösung aus. Das Verfahren ist eine Modifikation des von G. Ahlberg (1935) beschriebenen und eignet sich meiner Ansicht nach gut für Gruppenuntersuchungen.

Besonderes Gewicht wurde stets darauf gelegt, dass die Titrationen so bald wie möglich nach dem Urinieren stattfanden. Als Zeichen von C-Vitaminsättigung wurde eine völlig deutliche Zunahme des Reduktionsvermögens der untersuchten 5stündigen Portion anerkannt. Diese Zunahme wurde auf Grund des höchsten Leerausscheidungswertes auf 20 mg festgesetzt.

Bei Berechnung der Anzahl Tage bis zur Sättigung wurde der Tag mitgezählt, an dem Sättigung erreicht wurde.

Zwecks Ausführung der *Titration* wurde der Harn in dunklen Flaschen gesammelt, zu einem Fünftel seines Volumens mit 16 %iger H_2SO_4 versetzt und in der Regel innerhalb 1—2 Stunden nach dem Urinieren titriert. Als Oxydationsmittel wurde, wie bereits erwähnt, 2—6-Dichlorphenolindophenol in einer Stärke von 0,001 N verwendet. Von dem Farbstoff wurden ca. 0,25 g in 1 Liter Sörensenscher Phosphatpufferlösung mit einem p_H von 7,0 gelöst. Diese Farbstofflösung schüttelte man im Verlauf des Tages um, liess sie über Nacht stehen und filterte sie am folgenden Tage. Die Lösung wurde folgendermassen eingestellt: 3 ccm 10 %ige KJ-Lösung wurden mit 2 ccm H_2SO_4 (32 Vol.%) und 10 ccm der Farbstofflösung versetzt. Das Gemisch wurde auf ca. 50 ccm verdünnt und mit 0,01 N Thiosulfatlösung titriert, wobei 5 Tropfen 1%ige Stärkelösung zugesetzt wurden. Während des Versuchs wurde die Farbstofflösung in der Regel jeden dritten Tag eingestellt.

Bei den Harntitrationen wurde eine bestimmte Menge Farbstofflösung abgemessen, gewöhnlich 3, 5 oder 10 ccm, je nach der Menge C-Vitamin, welche die Harnprobe berechnungsgemäss enthielt. Der angesäuerte Harn wurde so rasch wie möglich aus der Bürette zugesetzt, bis die Farbstofflösung entfärbt war. Es wurden immer zwei Bestimmungen gemacht, deren Mittelwert den Berechnungen zugrunde gelegt wurde.

Das C-Vitamin hat, wie schon bemerkt, ein starkes Reduktionsvermögen. Erfolgt die Titration rasch, so ist deshalb die Gefahr wesentlich geringer, dass die übrigen normalerweise im Harn enthaltenen reduzierenden Substanzen das Resultat verschieben (King, 1936; Harris, 1933). Durch Titrationen an Ascorbinsäurelösungen verschiedener

Stärke sowie durch Zusatz von Ascorbinsäure zum Harn und folgende Titration überzeugte ich mich von der Anwendbarkeit des Verfahrens.

In der Literatur war es bisher üblich, als Defizit die Anzahl mg Ascorbinsäure anzugeben, die man der Versuchsperson zuführen musste, um Sättigung zu erzielen. Wenn ich bei Sättigungsversuchen statt 200—300 mg je Tag eine bestimmte Anzahl mg je kg Körpergewicht zuführte, hielt ich es für konsequent, auch das Defizit in der Anzahl mg je kg Körpergewicht anzugeben. Um den Vergleich dieser Resultate mit früheren zu erleichtern, werde ich jedoch in der Regel beide Arten angeben.

Die *Grösse der Leerausscheidung* hat, wie bereits erwähnt, gewöhnlich einen sehr begrenzten Wert. Man dürfte jetzt allgemein der Ansicht sein, dass die reduzierende Substanz, die sich vor Beginn der Belastungsversuche im Harn befindet, nicht C-Vitamin ist. Da ich davon ausgehe, dass eine Versuchsperson bei Belastungsversuchen gesättigt ist, wenn man im Harn eine völlig deutliche Zunahme der reduzierenden Substanz konstatieren kann, ist es von Wichtigkeit, die Grösse der Ausscheidung vor der Belastung (= Leerausscheidung) festzustellen. Ausserdem aber ist es von Interesse zu wissen, ob diese Leerausscheidung einer jahreszeitlichen oder einer Geschlechtsvariation unterworfen und ob sie bei Kindern und Erwachsenen verschieden ist.

Das Material von Erwachsenen, welches mir zur Verfügung stand, setzte sich hauptsächlich aus Schülern der landwirtschaftlichen Schule zusammen, die, wie oben erwähnt, im Herbst nur männliche, im Frühjahr nur weibliche Schüler hatte. Die Anzahl der zu diesem Zweck untersuchten Männer betrug 31, die der Frauen 19. Es ergab sich, dass die reduzierende Substanz in der 5-Stundenprobe für die Männer 4,32 ± 0,28, für die Frauen (Frühjahrswert) 3,02 ± 0,22 betrug. Der Unterschied ist 1,3 ± 0,36 und also statistisch sichergestellt. Wegen des oben genannten Umstandes kann man jedoch leider eine Geschlechtsvariation nicht von vornherein für ausgeschlossen erklären. Um zu ermitteln, ob ein Geschlechtsunterschied vorlag oder ob der Unterschied jahreszeitlich bedingt war, wurden 125 Schulkinder im Alter von 10—15 Jahren im Frühjahr untersucht. Für 53 Knaben betrug der Mittelwert 2,88 ± 0,11 und für 72 Mädchen 2,94 ± 0,24. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern ist also in dieser Hinsicht nicht nachweisbar. Die Differenz ist 0,06 ± 0,26. Das vereinigte Material von Knaben und Mädchen zeigt ferner gute Übereinstimmung mit dem Wert, der im Frühjahr für Frauen bei der oben angeführten Untersuchung erhalten wurde. (Der Mittelwert für 19 erwachsene Frauen war 3,02 ± 0,22 und für das vereinigte Kindermaterial 2,92 ± 0,15.) Hieraus dürfte man wahrscheinlich den Schluss ziehen können, dass der sichergestellte Unterschied zwischen dem Leerausscheidungswert der Männer im Herbst und dem der Frauen im Frühjahr jahreszeitlich bedingt war. Ob diese jahreszeitliche Variation darauf beruhte, dass

der Herbsturin C-Vitamin enthielt, lässt sich nach dieser Untersuchung nicht entscheiden.

Bei *Belastungsversuchen* handelt es sich vor allem darum, eine Zunahme der reduzierenden Substanz im Harn festzustellen. Da ausserdem bewiesen ist, dass diese Zunahme bei eintretender Sättigung schon 1—2 Stunden nach der Zufuhr von Ascorbinsäure beginnt, hielt ich es für praktisch und ausreichend (oben erwähnt), nur eine 5-Stundenportion Harn im direkten Anschluss an die Ascorbinsäurezufuhr zu untersuchen. Hierdurch wird die Untersuchungsmethodik vereinfacht, und gewisse Schwierigkeiten werden eliminiert. Bei Tagesproben alle Harnportionen zu sammeln, kann, namentlich bei einem grösseren Material, recht schwierig sein. Ferner ist es nicht immer leicht zu vermeiden, dass bei 24-stündigen Proben einzelne Harnportionen längere oder kürzere Zeit aufbewahrt werden müssen, bevor sie titriert werden, wodurch ein unbestimmter Teil des C-Vitamingehalts des Harns oxydieren und sich der Bestimmung entziehen kann usw. Die Ascorbinsäure wurde immer für jede Versuchsperson besonders abgewogen und in Oblatenkapseln eingeschlossen, welche die Versuchspersonen jeden Morgen zu bestimmter Zeit unter Kontrolle verschlucken mussten. Der Harn wurde in der oben beschriebenen Weise in dunklen Glasflaschen gesammelt und mit H_2SO_4 angesäuert. Der p_H-Wert wurde nach Zusatz der Säure kontrolliert und überstieg in keinem Fall 3,0.

Da man damit rechnen musste, dass einzelne Versuchspersonen am Ende der 5stündigen Periode überhaupt keinen Harn lassen könnten, war es wünschenswert, eine gewisse zusätzliche Flüssigkeitsmenge zuzuführen, um auf diese Weise die Diurese zu steigern. Es fragte sich nun, wie diese sog. *Wasserprobe* auf die Ausscheidung des C-Vitamins einwirken würde. Jezler (1936) hat angegeben, dass man durch die Wasserprobe eine Ausspülung von C-Vitamin herbeiführte.

Um mir ein Urteil hierüber zu bilden, wählte ich 4 gesunde Versuchspersonen aus, deren C-Vitaminversorgung kostanamnestisch völlig befriedigend gewesen war. Diese Personen bekamen zuerst 9 Tage lang 300 mg Ascorbinsäure täglich, damit sie sicher gesättigt wären. Am 8. Tage erhielten sie 1000 ccm Wasser gleichzeitig mit der Ascorbinsäure, und dann wurde der Harn fortlaufend während der nächsten 24 Stunden titriert. Im übrigen assen und tranken die Versuchspersonen während der Versuchsperiode wie gewöhnlich. Am 9. Tage fand keine Wasserprobe statt, aber dieselbe Kontrolle der Ausscheidung. Die Resultate sind in Diagramm 1 zusammengestellt.

Aus dem Diagramm ist ersichtlich, dass schon 2 Stunden nach der Ascorbinsäurezufuhr eine völlig deutliche Zunahme der C-Vitaminausscheidung vorlag. Obgleich die Belastungsprobe mit Wasserprobe am Tage vor der Belastungsprobe ohne Wasserprobe ausgeführt wurde, war der Wert der Totalausscheidung von C-Vitamin im letzteren Fall höher, so dass also die Versuche keinerlei Beleg für Jezlers

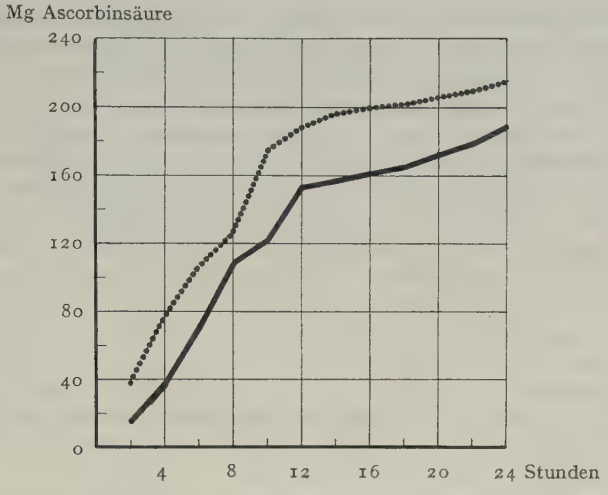

Diagramm 1.

Ausgezogene Linie = Mittelwerte für 4 Personen bei Wasserprobe.
Punktierte Linie = Mittelwerte für dieselben Personen ohne Wasserprobe.

Behauptung ergeben haben, dass die Wasserprobe die Ausspülung des C-Vitamins steigert.

Leider war ich nicht in der Lage, für diesen Zweck ein Material zu verwenden, das gross genug für eine statistische Beurteilung gewesen wäre. Da aber die Ergebnisse völlig mit gewissen früheren Befunden übereinstimmen (Johnson u. Zilva, 1934, u. a.), dürfte man behaupten können, dass eine zusätzlich zugeführte Flüssigkeitsmenge die Menge des ausgeschiedenen C-Vitamins nicht nennenswert beeinflusst.

Die üblichen statistischen Formeln wurden angewandt. Die Differenz wird als sichergestellt angesehen, wenn sie 3mal grösser als ihr mittlerer Fehler ist, und als wahrscheinlich, wenn sie das $2\,^1/_2$fache, aber nicht das 3fache des mittleren Fehlers beträgt. Dahlberg (1940).

Kap. 3. Belastungsversuche an Personen verschiedener Altersgruppen.

Sämtliche Personen, die zu diesen Belastungsversuchen herangezogen wurden, wurden genau über ihre Kost befragt. Reihe A und B entsprechen der Gruppe LIa der Norrlandsuntersuchung: also eine einseitige Milch-Mehl-Kost ohne Obst und Gemüse. Das Kontrollmaterial in Gruppe C entspricht der Kostgruppe BIIc: eine wesentlich abwechselndere Kost mit Obst und Gemüse mindestens zweimal wöchentlich.

Keine Versuchsperson hatte klinische Erscheinungen von Skorbut oder Symptome aufgewiesen, die zu dem Begriff C-Hypovitaminose hätten gerechnet werden können. Zähne wurden jedoch nicht untersucht. Ein Teil der Versuchspersonen dieser Gruppen wurde mit 300 mg je Tag belastet, ein Teil mit 4 mg je kg Körpergewicht. Das Gewicht der mit 300 mg Belasteten war jedoch ein solches, dass der Unterschied bei diesen Belastungsformen, berechnet nach mg je kg Körpergewicht, sehr gering war. Wenn es sich, wie in diesem Fall, nicht um die absolute Menge ausgeschiedenes C-Vitamin handelt, sondern nur darum, eine Zunahme der Ausscheidung zu konstatieren, dürfte diese Differenz keine grössere Rolle spielen. Jedoch möchte ich hier, wie bereits früher, betonen, dass es wünschenswert ist, die Belastung möglichst im Verhältnis zum Gewicht vorzunehmen. Ein solches Verfahren wurde auch in den späteren Versuchsreihen konsequent durchgeführt.

Reihe A umfasst 13 Versuchspersonen, welche sämtlich bei Evald Boas' oder fraktioniertem Probefrühstück freie HCl aufgewiesen hatten, in einigen Fällen jedoch subnormale Werte. Alle gehören, wie oben bemerkt, zur Kostgruppe LIa, bis auf zwei Ausnahmen, deren Kost BIa bzw. LIIa entsprach, d. h. sie hatten eine etwas gemischtere Nahrung, deren Gehalt an C-Vitamin indes nicht höher sein dürfte als der von LIa. Siehe Tab. 1.

Reihe B umfasst 9 Personen, die sämtlich zur Kostgruppe LIa gehören. Alle sind Achyliker ausser einer, die einen Grenzfall mit einer Totalazidität (Ta) von 21 darstellt. Unter einem Achyliker wird hier eine Person verstanden, die bei E.-B:s Probefrühstück Kongo-negativ ist und deren Ta nicht 20 übersteigt, oder die bei fraktioniertem Probefrühstück histaminresistent ist. Die Resultate dieser Reihe sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Die Anzahl Versuchspersonen sowohl in Reihe A als in Reihe B ist gering. Die Ergebnisse weisen jedoch einstimmig in dieselbe Richtung, können aber nicht statistisch beurteilt werden. In dem in den Reihen A und B untersuchten Material findet man bei Belastungsversuchen keinen Unterschied zwischen Achylikern und andern. Die Achyliefrequenz von Personen mit LIa-Kost steigt mit zunehmendem Alter und beträgt im Alter von 50—60 Jahren ca. 50 % (Odin, Norrlandsuntersuchung). Deshalb halte ich es für wichtig, dass man versucht, sich ein Urteil über die Bedeutung der Achylien für den C-Vitaminstoffwechsel zu bilden. Mehrere in der geschichtlichen Übersicht erwähnten Autoren (Odin, Öhnell, Kreuzwendich v. d. Borne) sind zu Resultaten gelangt, die grundsätzlich mit meinen eigenen zusammenfallen. Ferner sei hier darauf hingewiesen, dass die Geschichte des Skorbuts keinen Beleg dafür liefert, dass die Bevölkerung Norrlands mit ihrer hohen Achyliefrequenz mehr als andere mit derselben geringen C-Vitaminzufuhr der Gefahr ausgesetzt ist, Skorbut oder C-Hypovitaminose zu bekommen. Mit Rücksicht hierauf dürfte man trotz der Kleinheit

Tabelle 1. *Reihe A. Erwachsene. Kost LIa. Probefrühstück zeigte freie HCl.*

Nr.	Alter Jahre	Geschlecht	Monat	Gewicht kg	Kostgruppe	Hb. %	Blutkörperchen rote	Blutkörperchen weisse	S. R.	Probefrühstück	Belastung mg je Tag	Anzahl Tage bis zur Sättigung	Klinische Diagnose	Zahnkaries[3]	Gingivitis[4]
1	39	M	Nov.	63	LIa	98	5,16	8000	5	K[5] pos. 25/48	4 mg je kg	5	Ulcus duodeni	IV	III
2	18	M	Nov.	62	LIa	99	5,2	11800	13	K pos. 41/58	4 mg je kg	5	Rheumatismus musculor.	o	o
3	57	M	Nov.	67,3	LIa	109	5,7	5800	2	K pos. 37/57	4 mg je kg	8+	Spondylose	II	II
4	43	M	Nov.	64,2	LIa	105	5,4	8200	3	K pos. 43/60	4 mg je kg	8	Ischias	II	I
5	27	M	Nov.	75	LIa	90	4,8	5400	4	Fraktioniert. Pf.[1]	4 mg je kg	9+	Ischias	I	I
6	14	M	Dez.	58	LIIa	92	5,2	5200	1	K pos. 56/79	4 mg je kg	7	Lumbago	II	III
7	35	W	Juni	71	LIa	86	4,70	7200	6	K pos. 18/46	300 mg	7	Neurose	—	—
8	23	W	Juli	63	LIa	89	5,0	9800	9	K pos. 44/90	300 mg	9	Nihil	—	—
9	36	W	März	68	LIa	100	5,16	7600	2	K pos. 14/32	4 mg je kg	9	Ulcus duodeni	—	—
10	36	W	Mai	51	LIa	80	4,56	6400	7	Fraktioniert. Pf.[2]	300 mg	8	Ischias	III	o
11	43	M	Mai	64	LIa	97	5,22	8200	4	K pos. 2/23	300 mg	8	Ischias	—	IV
12	35	M	April	60	BIa	110	5,58	7800	8	K pos. 16/37	4 mg je kg	10	Ischias	—	—
13	29	M	April	58	LIIa	92	5,02	4900	6	K pos. 62/82	4 mg je kg	7	Org. Nervenkrankheit	—	—

[1] Freie HCl erst nach Histamin. [2] Freie HCl ohne Histamin. [3] Zahnkaries: o = o; I = etwas; II = mässig; III = ziemlich ausgesprochen; IV = ausgesprochen. [4] Dieselbe Abstufung wie bei 3. [5] K = Kongo.

Tabelle 2. *Reihe B. Erwachsene. Kost LIa. Achyliker.*

Nr.	Alter Jahre	Geschlecht	Monat	Gewicht kg	Kostgruppe	Hb. %	Blutkörperchen		S. R.	Probefrühstück	Belastungsdosis	Anzahl Tage bis zur Sättigung	Klinische Diagnose	Zahnkaries[3]	Gingivitis[4]
							rote	weisse							
1	33	M	Sept.	68	LIa	100	5,26	7200	3	K[5] neg. Ta[6] 5	300 mg	9+[2]	Ischias	II	I
2	46	M	Aug.	60	LIa	89	4,84	6800	1	Fraktioniert. Pf.[1]	300 mg	5	Achylia gastr.	—	—
3	95	M	Nov.	70	BIIa	70	5,24	6400	2	K neg. Ta 20	4 mg je kg	7	Ischias	II	II
4	47	M	Nov.	70	LIa	98	5,18	5000	3	Fraktioniert. Pf.[1]	4 mg je kg	8	Ischias	—	—
5	52	M	Nov.	76	LIa	90	5,0	8700	3	K neg. Ta 4	4 mg je kg	5	Myocarditis chronica	II	II
6	45	M	Juni	63	LIa	99	5,28	5400	6	Fraktioniert. Pf.[1]	300 mg	8	Neurose	—	II
7	43	W	Mai	61	LIa	89	4,96	8800	2	Fraktioniert. Pf.[1]	300 mg	7	Ischias	II	I
8	25	M	Mai	80	LIa	102	5,34	6000	2	K neg. Ta 21	300 mg	6	Ischias	II	—
9	25	M	Juli	70	LIa	101	5,44	5800	3	K neg. Ta 17	300 mg	7	Neurose	—	—

[1] Histaminresistent. [2] Nicht gesättigt nach 9tägiger Belastung mit 300 mg. [3] Zahnkaries: 0 = 0; I = etwas; II = mässig; III = ziemlich ausgesprochen; IV = ausgesprochen. [4] Dieselbe Abstufung wie bei 3. [5] K = Kongo. [6] Ta = Totalazidität.

des vorliegenden Materials doch den Schluss ziehen können, dass die Achylie keine grössere Rolle für den C-Vitaminstoffwechsel spielt.

Reihe C umfasst ein Vergleichsmaterial zu Reihe A bzw. B, bestehend aus 8 Ärzten und anderen, deren C-Vitaminversorgung kostanamnestisch völlig befriedigend gewesen war, die im übrigen eine abwechselnde und ausreichende Nahrung gehabt hatten und anamnestisch ganz gesund gewesen waren. — In Schweden Personen zu finden, die eine so vollständige C-Vitaminsättigung aufweisen, dass sie schon nach Zufuhr von 300 mg C-Vitamin per os mit einer Erhöhung des Reduktionsvermögens des Harns antworten, dürfte nicht gewöhnlich sein, jedenfalls höchstens im Sommer und Vorherbst. Nachstehende Tabelle zeigt die Resultate bei den Versuchspersonen von Reihe C. Siehe Tab. 3.

Tabelle 3. *Reihe C. Erwachsene mit abwechselnder Kost und reichlicher C-Vitaminzufuhr.*

Nr.	Alter Jahre	Geschlecht	Monat	Gewicht kg	Kostgruppe	Belastungsdosis je Tag	Anzahl Tage bis zur Sättigung	Klinische Diagnose
22	28	W	Juli	60	BIIc	300 mg	2	Nihil
23	24	M	Juli	70	BIIc	300 mg	1	Nihil
24	35	M	Juli	80	BIIa	300 mg	2	Nihil
25	28	M	Juli	85	BIIc	300 mg	1	Nihil
26	28	M	Juli	70	BIIc	300 mg	1	Nihil
27	21	W	Juli	60	BIIc	300 mg	2	Gastritis
28	28	M	Aug.	70	BIIc	300 mg	1	Nihil
29	17	W	Aug.	59	BIIc	300 mg	3	Gastritis

Hier besteht ein markanter Unterschied zwischen Reihe A und B einerseits und Reihe C andererseits, der aber, wie schon bemerkt, nicht statistisch bearbeitet werden kann, weil das Material hierfür zu klein ist.

Wie früher erwähnt, sind mehrere Autoren zu dem Schluss gelangt, dass ein C-Vitamindefizit von 800—1200 mg gleichbedeutend mit C-Hypovitaminose ist. Bei den Versuchspersonen der Reihen A und B findet man den niedrigsten Defizitwert in Reihe A Nr. 2 mit 1240 mg, gemessen im November. Den höchsten Defizitwert zeigen eine Versuchsperson von Serie A und eine von Reihe B mit 2700 mg, gemessen im November bzw. September. Der Mittelwert des Defizits beträgt für Herbst bzw. Frühjahr in Reihe A 1839 bzw. 2210 mg und in Reihe B 1984 bzw. 2100 mg, also praktisch dieselben Werte, gleichviel ob Achylie vorlag oder nicht. Trotz dieses relativ hohen Defizits wies keine dieser Versuchspersonen klinische Erscheinungen auf, die man mit einiger Wahrscheinlichkeit als Zeichen von C-Hypovitaminose ansehen könnte. Bei keiner einzigen lag das Defizit unter 1200 mg, was, wie oben erwähnt, von

mehreren Autoren als Grenzwert angegeben wird, weshalb man a priori vermuten könnte, dass sämtliche Personen der Reihen A und B an einer C-Hypovitaminose litten. WESTINS Untersuchungen an Zähnen von Personen der Kostgruppe LIa scheinen dafür zu sprechen, dass diese hohen Defizitwerte einen gewissen Grad von C-Vitaminmangel zum Ausdruck bringen können. Auch die Kostwägungen zeigen, dass Personen bei dieser Kost nach der üblichen Auffassung des C-Vitaminbedarfs der Gefahr eines C-Vitaminmangels ausgesetzt sind, aber klinische Anhaltspunkte für diesen Mangel fehlen. Eine bei Erwachsenen herrschende Kapillarsprödigkeit kann wenigstens teilweise auf der hohen Frequenz von Achylie beruhen (ODIN, SCHULTZER u. a.) und teilweise auch auf anderen, mehr zufälligen Momenten.

Es erschien von besonderem Interesse, auch *jüngere* Personen zu untersuchen. Solche Untersuchungen erfolgten an 32 Individuen:

Reihe D umfasst 17 gesunde Männer im Alter von 17—28 Jahren. Die Versuchspersonen waren Schüler der obenerwähnten landwirtschaftlichen Schule, in der sie Wohnung und volle Verpflegung hatten. Sie waren Anfang November in die Schule gekommen und wurden am 18.—25. November untersucht. Die Kost in der Schule war abwechselnd und entsprach ungefähr der BIIb der Norrlandsuntersuchung mit Obst und Gemüse 1- bis 2mal wöchentlich. Da die Schüler so kurze Zeit in der Schule gewohnt hatten, besteht kaum Anlass zu der Vermutung, dass die Kostveränderung ihren C-Vitaminstandard merklich hatte verändern können. Die Schüler kamen in der Regel aus der Umgegend. Die Kost der Untersuchten war in 9 Fällen LIa, in 7 Fällen LIIa und in 1 Fall BIa. In sämtlichen Fällen war die Kost frei von Gemüse und Obst, in 7 der Fälle konnte man also nur eine etwas grössere Abwechslung konstatieren als in der oben beschriebenen Milch-Mehl-Kost. Der C-Vitamingehalt kann jedoch in sämtlichen Fällen in der Hauptsache als derselbe angesehen werden.

Vor den Belastungsversuchen fand eine Kontrolle der Leerausscheidung der Schüler statt, über welche bereits früher berichtet wurde. Die Belastung erfolgte 6 Tage lang mit 4 mg je kg Körpergewicht. Das Titrieren fand sowohl am 5. als am 6. Tage nach der oben beschriebenen Methode statt. Siehe Tab. 4.

Aus der Tabelle geht unter anderm hervor, dass 6 Personen nach 5tägiger Belastung gesättigt waren. Nach 6tägiger Belastung waren weitere 5 gesättigt, während 6 noch immer nicht gesättigt waren. Das Sättigungsdefizit derjenigen, die während des Versuchs gesättigt wurden, schwankt zwischen 1280 und 1780 mg. Nr. 5 war noch nach Zufuhr von 1836 mg nicht gesättigt. Ich komme auf die Resultate im Zusammenhang mit Reihe E zurück.

Reihe E umfasst 15 gesunde Frauen im Alter von 17—29 Jahren, die Schülerinnen der oben erwähnten Schule waren. Die Untersuchung er-

Tabelle 4. *Reihe D. Männliche Versuchspersonen. Kein Probefrühstück. Titration am 18.—25. 11. Belastungsdosis 4 mg je kg Körpergewicht.*

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Länge cm	Kostgruppe	Anzahl Tage bis zur Sättigung	Defizit total	Defizit je kg Körpergewicht	Zahnkaries[1]	Gingivitis[2]	Bemerkungen
1	17	60	170	LIa	*	1440+	24+	III	I	Ca. 200—250 g Kartoffeln und ca. $1^1/_2$ Liter Milch je Tag.
2	17	64	175	LIa	5	1280	20	III	I	Ca. 250 g Kartoffeln und ca. 1 Liter Milch. Glaubt, im Herbst ca. 4 Liter rohe Multbeeren gegessen zu haben.
3	18	67	179	LIa	6	1608	24	III	II	Ca. 100 g Kartoffeln und ca. 1 Liter Milch. Glaubt, im Herbst ca. 10 Liter Multbeeren gegessen zu haben, meist roh.
4	19	69	163	LIa	5	1380	20	II	I	Ca. 100 g Kartoffeln und 1 Liter Milch. 3—5 Liter rohe und eingemachte Multbeeren.
5	19	76,5	180	LIa	*	1836+	24+	III	III	Ca. 100 g Kartoffeln und 1 Liter Milch. 3—5 Liter rohe oder eingemachte Multbeeren.
6	20	69	176	LIa	6	1656	24	I	II	Ca. 100 g Kartoffeln und $1^1/_2$ Liter Milch. Keine Multbeeren.
7	22	65	176	LIa	6	1560	24	III	III	Ca. 250 g Kartoffeln und $1^1/_2$ Liter Milch. 8—10 Liter rohe Multbeeren.
8	24	65,5	165	LIa	5	1310	20	III	II	Ca. 100 g Kartoffeln und $1^1/_2$ Liter Milch. Nur wenig Multbeeren.
9	25	65,5	174	LIa	*	1572+	24+	III	II	Ca. 225—275 g Kartoffeln und $2—2^1/_2$ Liter separierte Milch. Keine Multbeeren.
10	18	73	176	LIIa	5	1460	20	I	III	Ca. 200 g Kartoffeln und $1^1/_2$ Liter Milch. Multbeeren?
11	19	56	167	LIIa	*	1344+	24+	III	II	Ca. 400 g(?) Kartoffeln und $1^1/_2$ Liter Milch. Multbeeren?
12	19	64,5	170	LIIa	5	1290	20	IV	III	Ca. 200—250 g Kartoffeln und $1^1/_2$ Liter Milch. 5—8 Liter rohe Multbeeren.
13	19	76,5	180	LIIa	5	1530	20	I	I	Ca. 150 g Kartoffeln und $1^1/_2$ Liter Milch. Im Herbst 5—6 Liter eingemachte Multbeeren.
14	21	68	173	LIIa	6	1632	24	I	II	Ca. 50—100 g Kartoffeln und $1^1/_2$ Liter Milch. Im Herbst 2—3 Liter eingemachte Multbeeren.
15	23	68	169	LIIa	*	1632+	24+	IV	III	Ca. 100 g Kartoffeln und $^2/_3$ Liter Milch. Ca. 12 Liter rohe und eingemachte Multbeeren.
16	24	64	164	LIIa	*	1536+	24+	II	III	Ca. 100 g Kartoffeln und 1 Liter Milch. Eine unbedeutende Menge Multbeeren.
17	28	72	169	BIa	6	1728	24	II	II	Ca. 350—400 g(?) Kartoffeln und 1 Liter Milch. »Recht viel Multbeeren» im Herbst.

* Nicht gesättigt nach 6tägiger Belastung. [1] Zahnkaries: o = o; I = etwas; II = mässig; III = ziemlich ausgesprochen; IV = ausgesprochen. [2] Dieselbe Abstufung wie bei 1.

Tabelle 5. *Reihe E. Weibliche Versuchspersonen. Kein Probefrühstück. Titration am 21.—29. 5. Belastungsdosis 4 mg je kg Körpergewicht.*

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Länge cm	Kostgruppe	Hb. %	S. R.	Mantoux 0,1 mg	Sediment	Anzahl Tage bis zur Sättigung	Defizit total	Defizit je kg Körpergewicht	Zahnkaries[4]	Gingivitis[5]	Bemerkungen
1	17	50	151	LIa	88	8	+	0	*	1200+	24+	II	II	Voll- und Magermilch.
2	17	60	172	LIa	89	4	—	0	*	1440+	24+	III	II	do. do.
3	18	79	172	LIa	55	18	+[1]	0	*	1896+	24+	I	II	do. do.
4	19	51	153	LIa	85	12	—	0	*	1224+	24+	IV	III	Magermilch.
5	19	47	158	BIa	83	8	+	0	6	1128	24	I	I	Selten Milch, weil sie ihr nicht gut bekommt, sonst keine Magenbeschwerden.
6	19	65	163	BIa	95	5	—	0	*	1560+	24+	III	IV	Voll- und Magermilch.
7	20	57,5	167	LIa	75	9	—	0	*	1380+	24+	I	III	do. do.
8	20	68	165	BIa	89	6	+[2]	2-3 rote Blk	*	1632+	24+	I	I	Selten Milch, weil sie ihr nicht gut bekommt.
9	21	62	170	LIa	83	9	+	0	6	1488	24	I	I	Vollmilch.
10	22	70	170	LIa	81	10	+	2-3 rote Blk	5	1400	20	II	II	Vollmilch. Recht viel Multbeeren im Herbst.
11	22	77	167	LIa	77	7	—	0	*	1848+	24+	Doppelprothese		Vollmilch.
12	24	58	170	LIa	80	5	—	1-2 rote Blk	6	1392	24	do.		Voll- und Magermilch. Recht viel Multbeeren.
13	25	66	172	LIa	77	10	+	1-2 rote Blk	*	1584+	24+	III[3]	II[3]	Voll- und Magermilch.
14	29	58	157	LIa	102	6	—	0	*	1392+	24+	I	I	do. do.
15	29	58	160	LIa	92	8	--	>1 rote Blk	*	1392+	24+	I	II	Magermilch.

* Nicht gesättigt nach 6tägiger Belastung. [1] Pleuritis vor 2 Jahren. [2] Lungenröntgen o. B. [3] Prothese im Oberkiefer. [4] Zahnkaries: 0 = 0; I = etwas; II = mässig; III = ziemlich ausgesprochen; IV = ausgesprochen. [5] Dieselbe Abstufung wie bei 4.

folgte Ende Mai. Drei der Versuchspersonen gehörten zur Kostgruppe BIa, alle übrigen zu LIa. Die Versuchsanordnung war dieselbe wie in Reihe D, nur wurden hier die Harnproben nicht bloss des 5. und 6., sondern auch des 4. Tages untersucht. Aus dem schon angeführten Grunde mussten leider männliche Versuchspersonen im Herbst mit weiblichen im Frühjahr verglichen werden. In bezug auf die Leerausscheidung bestand, wie schon festgestellt wurde, keine Geschlechtsdifferenz. Einen Grund zu der Vermutung, dass eine solche bei den Belastungsproben vorlag, habe ich nicht. Auch die Literatur liefert, soweit ich finden konnte, keine Anhaltspunkte für die Annahme einer Geschlechtsdifferenz bei Belastungsversuchen. Siehe Tab. 5 und 6.

Tabelle 6. *Jüngere Personen. Kostgruppe LIa. 6tägige Belastung mit 4 mg je kg Körpergewicht im Herbst bzw. Frühjahr. Titration am 5. und 6. Tage.*

Anzahl Belastungstage	Männer (Herbst)			Frauen (Frühjahr)		
	Anzahl Belastete	Anzahl Gesättigte	Anzahl Nichtgesättigte	Anzahl Belastete	Anzahl Gesättigte	Anzahl Nichtgesättigte
5	17	6	11	15	1	14
6	17	11	6	15	4	11

Aus den Tabellen geht unter anderm hervor, dass von den 15 untersuchten Frauen nur 1 nach 5tägiger Belastung mit 4 mg je kg gesättigt war. Nach 6 Tagen waren weitere 3 gesättigt, während die übrigen 11 noch keine Zeichen von Sättigung aufwiesen. Wegen des grossen Gewichtsunterschiedes zwischen den Versuchspersonen in Reihe D und denen in Reihe E dürfte es nicht angebracht sein, die Werte des Sättigungsdefizits direkt zu vergleichen. Bemerkt sei jedoch, dass dieses Frühjahrsdefizit in Reihe D bei denen, die während der Versuchszeit gesättigt wurden, zwischen 1400 und 1488 mg schwankte. Nr. 3 war noch nach Zufuhr von 1896 mg nicht gesättigt. Welchen Höchstwert das Defizit erreicht haben würde, wenn man die Untersuchung fortgesetzt hätte, bis bei allen Sättigung eingetreten wäre, lässt sich aus dieser Untersuchung nicht entnehmen. Jedoch kann man feststellen, dass auch in diesen Reihen der Defizitwert in keinem Fall unter 1200 mg lag. Bei statistischer Berechnung findet man, dass in Reihe D 65 $\pm$ 12 % und in Reihe E 27 $\pm$ 12 % gesättigt waren. Der Unterschied, 38 $\pm$ 16 %, ist also nicht sichergestellt, nähert sich aber der Wahrscheinlichkeit, da er das 2,3fache des mittleren Fehlers beträgt.

In sämtlichen Fällen, bei Älteren und Jüngeren, mit dieser C-vitaminarmen LIa-Kost (Reihe A, B, D und E) konnte also konstatiert werden, dass *schon im Herbst* ein Defizit

Tabelle 7. *Reihe F:a. Knaben. Kostgruppe BIIb. 3tägige Belastung im Herbst. Titration am 3. Tage. 5-Stundenportion. Sättigung = +, keine Sättigung = —.*

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Belastung mg je kg Körpergewicht und Tag	Sättigung	Defizit		Zahnkaries[2]	Gingivitis[3]
					total	je kg Körpergewicht		
4	10	36	3	+	324	9	III	II
5	10	34,5	3	+	310,5	9	o	o
6	11	40,5	3	+	364,5	9	III	I
7	12	36	3	—	324+	9+	III	I
8	12	40	3	—	360+	9+	o	o
9	12	35	3	—	315+	9+	II	o
10	13	45	3	—	405+	9+	o	o
11	13	36	3	—	324+	9+	II	o
12	14	36	3	—	324+	9+	o	o
13	14	65	3	+	585	9	III	I
14	14	45	3	—	405+	9+	o	o
15	14	39,5	3	—	356+	9+	III	II
16	15	57	3	—	513+	9+	II	o
17	10	30	4	+	360	12	III	II
18[1]	10	30	4	+	360	12	III	II
19	10	42	4	+	504	12	III	I
20[1]	10	42	4	+	504	12	III	I
21	10	36	4	+	432	12	III	II
22	10	34,5	4	+	414	12	o	o
23	11	40,5	4	—	486+	12+	III	I
24	13	36	4	+	432	12	o	o
25[1]	13	36	4	+	432	12	o	o
26	14	39,5	4	—	474+	12+	III	II
27	14	45	4	—	540+	12+	o	o
28	14	65	4	—	780+	12+	III	I
29	14	36	4	—	432+	12+	o	o
30	14	42	4	—	504+	12+	III	I
31	15	40	4	+	480	12	II	o
32	15	54	4	—	648+	12+	o	o

Nr. 1—3 sind nicht aufgenommen, weil sie nur mit 2 mg je kg Körpergewicht belastet wurden.

[1] Zweimal belastet. [2] Zahnkaries: o = o; I = etwas; II = mässig; III = ziemlich ausgesprochen; IV = ausgesprochen. [3] Dieselbe Abstufung wie bei 2.

vorlag, welches nach WACHHOLDER (1938 a) dem wirklichen Mangelzustand oder der C-Hypovitaminose entsprechen würde, dass aber in keinem Fall irgendwelche klinische Erscheinungen einer C-Hypovitaminose nachweisbar waren.

Um mir ein Urteil darüber zu bilden, welche Ascorbinsäurebelastung erforderlich sei, um im Herbst bei *Schulkindern*, die von einer abwech-

Tabelle 8. *Reihe G:a. Mädchen. Kostgruppe BIIb. 3tägige Belastung im Herbst. Titration am 3. Tage. 5-Stundenportion. Sättigung = +, keine Sättigung = —.*

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Belastung mg je kg Körpergewicht und Tag	Sättigung	Defizit		Zahnkaries[1]	Gingivitis[2]
					total	je kg Körpergewicht		
4	10	36	3	—	324+	9+	o	o
5	10	30	3	—	270+	9+	III	I
6	11	38	3	—	342+	9+	o	o
7	11	27,5	3	+	248	9	o	o
8	11	29,5	3	—	266+	9+	o	o
9	11	38	3	+	342	9	III	I
10	11	42,5	3	+	383	9	II	o
11	11	33	3	+	297	9	III	I
12	11	42	3	+	378	9	o	o
13	11	39,5	3	+	356	9	III	II
14	11	38,5	3	+	347	9	o	o
15	11	34	3	—	306+	9+	III	I
16	12	45	3	+	405	9	o	o
17	12	31	3	+	279	9	o	o
18	12	36	3	—	324+	9+	o	o
19	13	50	3	+	450	9	II	o
20	15	47	3	+	423	9	o	o
21	13	56	4	—	672+	12+	III	I
22	13	44	4	+	528	12	III	I
23	15	47	4	+	564	12	II	o
24	15	59	4	+	708	12	II	o

Nr. 1—3 sind nicht aufgenommen, weil sie nur mit 2 mg je kg Körpergewicht belastet wurden.

[1] Zahnkaries: o = o; I = etwas; II = mässig; III = ziemlich ausgesprochen; IV = ausgesprochen. [2] Dieselbe Abstufung wie bei 1.

selnden und ziemlich C-vitaminreichen Kost, BIIb, lebten, Sättigung zu erzielen, führte ich folgenden Versuch aus. Knaben und Mädchen der gemischten Realschule in Skellefteå im Alter von 9—15 Jahren wurden mit 2—3—4 mg Ascorbinsäure je kg Körpergewicht belastet. In 3 Fällen belastete ich dasselbe Kind zweimal; da aber das Zeitintervall 1—1$^1/_2$ Monate betrug, dürfte dies das Resultat nicht beeinflusst haben. Die Ascorbinsäure wurde stets für jede Versuchsperson besonders abgewogen und in Oblatenkapseln eingeschlossen, welche die Versuchspersonen jeden Morgen zu bestimmter Zeit verschlucken mussten. Der Harn wurde in der oben beschriebenen Weise in dunklen Glasflaschen gesammelt und mit H_2SO_4 angesäuert. Der p_H-Wert wurde nach Zusatz der Säure kontrolliert und überstieg in keinem Fall 3,0. Siehe Tab. 7 und 8.

Aus einem früher angegebenen Grunde erfolgte die Belastung der Schulkinder im Herbst mit 2—4 mg je kg Körpergewicht. Um eine Vorstellung von dem Unterschied im Sättigungsgrad während des Herbstes bzw. des Frühjahrs und bei Kindern mit verschiedener Kost zu geben, vereinige ich, obgleich es nicht ganz korrekt ist, hier die Gruppen, die mit 3 bzw. 4 mg je kg Körpergewicht belastet wurden. Je Tag berechnet, beträgt dieser Unterschied meist weniger als 40 mg, wie aus den Tabellen 7 und 8 hervorgeht.

Auf Grund der Ergebnisse, die ich im Herbst bei Untersuchung von Kindern mit BIIb-Kost erhalten hatte, konnte ich nun zur Untersuchung von Schulkindern in landwirtschaftlichen Distrikten Västerbottens übergehen, wo ein Teil der Bevölkerung von LIa-Kost lebt.

Vier Schulen wurden ausgewählt: Bjurfors, Skråmträsk, Klutmark und Ersmark. Im ganzen wurden 44 Knaben und 53 Mädchen im Alter von 9—13 Jahren untersucht. Kinder, die bei der Untersuchung an Krankheiten litten oder laut Anamnese ernstere Krankheiten gehabt hatten, die das Resultat denkbarerweise hätten beeinflussen können, wurden nicht in die Versuchsreihen aufgenommen. Das Ergebnis der soeben besprochenen Untersuchungen an Kindern mit BIIb-Kost im Herbst war offenbar bis zu gewissem Grad zufallsbedingt. Dasselbe schien darauf hinzudeuten, dass Mädchen mit 3 mg und Knaben mit 4 mg je kg Körpergewicht belastet werden müssten. Deshalb wurde anfangs dieses Verfahren angewandt. Allmählich konnte indes konstatiert werden, dass ein solcher Unterschied zwischen Knaben und Mädchen nicht bestand. Es zeigte sich nämlich, dass Mädchen mit LIa-Kost, welche mit 3 mg je kg Körpergewicht belastet wurden, nicht in gleichem Umfang gesättigt wurden wie Knaben derselben Kostgruppe, wenn man diese mit 4 mg je kg belastete. Deshalb ging ich allmählich dazu über, sowohl Knaben als Mädchen mit 4 mg je kg zu belasten. Siehe Tab. 9 und 10.

Die ersten Kinder (Kostgruppe LIa), welche untersucht wurden, waren von Bjurfors. Die Gegend gilt für reich an Multbeeren, und die Kinder gaben auch an, dass sie im Herbst solche gegessen hätten. Bei Kontrolle der Kostanamnese ergab sich, dass die Kinder, die bei der Untersuchung gesättigt wurden, viel Kartoffeln verzehrten; dagegen konnte nicht festgestellt werden, dass sie mehr Multbeeren gegessen hatten als ihre Schulkameraden. Um einen höheren Prozentsatz Gesättigter zu erhalten, dehnte ich bei den folgenden Schulen die Belastung auf 5 Tage aus, aber leider noch immer mit derselben Menge Ascorbinsäure wie bisher, d. h. 3 mg für Mädchen und 4 mg für Knaben.

Die Kost der Ersmark-Kinder enthielt etwas mehr frischen Fisch (Strömling), als normaliter in der LIa-Kost enthalten sein soll, aber dies beeinflusste das Resultat der Belastungen nicht, da der C-Vitamingehalt des Fisches ausserordentlich gering ist (0,02—1,8 mg% in rohem Zustand; Groth-Petersen, 1940). Die Gegend gilt im Gegensatz zu der vorigen

Tabelle 9. *Reihe H:a. Knaben. Kostgruppe LIa. Belastung 4—5 Tage im Oktober. Titration am 4. und 5. Tage. 5-Stundenportion. Sättigung wird mit +, fehlende Sättigung mit — bezeichnet. Belastung mit 4 mg je kg Körpergewicht.*

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Länge cm	Sättigung am		Defizit		Zahnkaries[1]	Gingivitis[2]
				4. Tag	5. Tag	total	je kg Körpergewicht		
1	10	25	121	+		400	16	II	o
2	10	38	139	—		608+	16+	II	o
3	10	33	137	—		528+	16+	III	I
4	10	33	135	—		528+	16+	II	o
5	10	28,5	129	—		456+	16+	III	I
6	11	32	136	—		512+	16+	o	o
8	12	44,5	153	+		712	16	III	I
9	12	28,5	137	—		456+	16+	III	II
10	12	44	154	—		704+	16+	III	I
11	12	43	147	—		688+	16+	III	II
12	10	34,5	144		+	690	20	II	II
13	10	32,5	143		+	650	20	II	II
14	10	29,5	135		+	590	20	IV	IV
16	11	41			—	820+	20+	II	II
17	11	32	137		—	640+	20+	II	II
18	12	33,5	148		—	670+	20+	IV	IV
19	12	40,5	150		+	810	20	o	II
20	12	38,5	144		+	770	20	III	II
21	12	32,5	138		+	650	20	o	II
22	12	39	154		—	780+	20+	I	o
23	12	28	134		—	560+	20+	III	I
24	12	33	143		—	660+	20+	II	III
25	12	33	143		—	660+	20+		
26	14	46	150		—	920+	20+	II	III
27	11	36,5	143	+	+	584	16	III	II
28	11	29,5	133	—	—	590+	20+	IV	IV
29	12	41,5	148	—	+	830	20	IV	IV
30	12	45,5	156	—	—	910+	20+	IV	IV
31	12	37	154	—	—	740+	20+	II	II
32	12	37	155	—	—	740+	20+	II	III
33	12	34	138	—	—	680+	20+	o	o
34	13	37,5	146	—	—	750+	20+	III	II
35	13	37	136	—	—	740+	20+	II	II
36	13	43	156	—	—	860+	20+	IV	IV
37	11	30	138	—	+	600	20	o	o
38	11	33,5	133	+	+	536	16	o	o
39	12	39	149	+	+	624	16	II	o
40	13	32	140	—	+	640	20	o	o
41	13	37	145	—	+	740	20	III	II
42	12	35	135	+	+	560	16	II	o
43	12	40	145	—	+	800	20	o	o
44	12	33	133	—	+	660	20	III	I

Nr. 1—11: Bjurfors; 12—26: Skråmträsk; 27—36: Klutmark; 37—44: Ersmark. Nr. 7 u. 15 haben keine Harnprobe gelassen.

[1] Zahnkaries: o = o; I = etwas; II = mässig; III = ziemlich ausgesprochen; IV = ausgesprochen. [2] Dieselbe Abstufung wie bei 1.

Tabelle 10. *Reihe I:a. Mädchen. Kostgruppe LIa. Belastung 4—5 Tage im Oktober. Titration am 4. und bei zwei Schulen auch am 5. Tage. 5-Stundenportion. Sättigung = +, keine Sättigung = —. Belastung mit 3 oder 4 mg je kg Körpergewicht.*

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Länge cm	Belastung mg je kg Körpergewicht	Sättigung am 4. Tag	Sättigung am 5. Tag	Defizit total	Defizit je kg Körpergewicht	Zahnkaries[1]	Gingivitis[2]
1	9	34	135	3	+		408	12	III	I
2	9	29	140	3	—		348+	12+	III	II
3	9	25,5	126	3	—		306+	12+	III	II
4	11	30	136	3	—		360+	12+	III	II
5	11	39	143	3	—		468+	12+	III	I
6	11	46,5	151	3	+		558	12	III	I
7	11	29,5	132	3	—		354+	12+	II	o
8	12	38	146	3	+		456	12	o	o
9	11	32,5	143	3	—		390+	12+	II	o
10	11	29	133	3	—		348+	12+	III	II
11	11	29,5	136	3	—		354+	12+	III	II
12	12	27	135	3	—		324+	12+	o	o
14	11	28	133	3		—	460+	15+	III	I
15	11	26	134	3		—	390+	15+	II	II
16	11	28	133	3		—	420+	15+	II	II
17	11	30	135	3		—	450+	15+	II	II
18	11	35	145	3		—	525+	15+	II	II
19	11	26,5	140	3		—	398+	15+	IV	IV
22	12	31	145	3		—	465+	15+	IV	IV
23	12	37,5	149	3		—	563+	15+	II	II
24	12	34,5	145	3		—	518+	15+	IV	IV
28	13	36,5	146	3		—	548+	15+	II	II
31	11	34	141	4	+	+	544	16	o	II
32	11	35,5	144	4	+	+	568	16	II	II
33	11	31	142	4	—	+	620	20	III	II
35	11	29,5	137	4	+	—	472	16	IV	IV
36	12	38,5	157	4	—	+	770	20	I	o
37	12	37	149	4	—	+	740	20	II	II
38	12	32,5	145	4	+	+	520	16	I	o
39	12	30,5	147	4	—	+	610	20	III	I
40	12	32,5	148	4	—	—	650+	20+	IV	IV
41	12	44	155	4	—	+	880	20	II	II
43	13	42,5	155	4	+		680	16	IV	II
44	11	33	141	3	—	+	495	15	o	o
45	11	38	151	3	—	—	570+	15+	o	o
46	12	36	148	3	—	—	540+	15+	II	o
47	12	47,5	155	3	—	—	713+	15+	III	I
48	12	34,5	141	3	—	—	518+	15+	II	o
49	12	44,5	154	3	+	+	534	12	o	o
50	12	44	152	3	+	+	528	12	II	o
51	13	47,5	157	3	+	+	570	12	o	o
52	13	32,5	135	3	—	+	488	15	II	o
53	13	36,5	144	3	—	—	548+	15+	o	o

Nr. 1—12: Bjurfors; 13—28: Skråmträsk; 31—43: Klutmark; 44—53: Ersmark.

[1] Zahnkaries: o = o; I = etwas; II = mässig; III = ziemlich ausgesprochen; IV = ausgesprochen. [2] Dieselbe Abstufung wie bei 1.

Tabelle 11. *Reihe F:b. Knaben. Kostgruppe BIIb. 5tägige Belastung im Frühjahr. Titration am 4. und 5. Tage. 5-Stundenportion. Sättigung = +, keine Sättigung = —. Alle wurden mit 4 mg je kg Körpergewicht und Tag belastet.*

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Länge cm	Hb. %	Mikro-S. R.	Eiweiss	Sediment	Mantoux 0.1 mg	Sättigung am 4. Tag	Sättigung am 5. Tag	Defizit total	Defizit je kg Körpergewicht	Zahnkaries[4]	Gingivitis[5]
1	13	40,5	157	80	3	—	>1 r[3]	—	—	—	810+	20+	II	I
2	15	62	171	82	4	+[2]	0	—	—	—	1240+	20+	II	0
3	10	32	140	79	7	—	1–2 r	—	*	—	640+	20+	III	II
4	10	45	180	85	12	—	0	—	+	+	900	20		0
5	10	38,5	153	92	11	—	1 r	—	+	*	616	16	III	II
6	10	36,5	152	94	8	—	0	—	+	+	530	20	0	0
7	11	43,5	157	83	7	—	0	+	*	+	870	20	III	0
8	13	39,5	151	86	10	—	0	—	—	+	790	20	0	0
9	14	43	152	59	11	—	0	—	—	—	860+	20+	IV	II
10	14	46	165	92	4	+	>1 r[1]	+	—	*	736+	16+	0	0
11	14	65,5	173	82	5	—	0	—	—	+	1310	20	IV	II
12	15	43	158	85	5	—	0	—	+	+	860	20	II	I
13	15	58	171	89	14	—	0	—	+	+	116	20	0	I

* Keine Harnprobe gelassen. [1] Einzelne hyaline Zylinder. [2] Orthostatische Albuminurie. [3] r = rote Blutkörperchen. [4] Zahnkaries: 0 = 0; I = etwas; II = mässig; III = ziemlich ausgesprochen; IV = ausgesprochen. [5] Dieselbe Abstufung wie bei 4.

als arm an Multbeeren. Auch die Gegend um Skråmträsk und Klutmark soll arm an diesen Beeren sein.

Das Resultat der Herbstbelastung von Schulkindern mit LIa-Kost war, dass nach 4tägiger Belastung 17 von 61 Kindern, d. h. 28 ± 6 %, gesättigt waren. Nach 5tägiger Belastung waren von 62 belasteten Kindern 29 gesättigt, d. h. 47 ± 6 %. Von den Schulkindern mit der BIIb-Kost waren nach 3tägiger Belastung 54 ± 7 % gesättigt. Siehe auch Tab. 15 und 16.

Auf Grund der im Herbst gewonnenen Resultate belastete ich im Frühjahr Knaben und Mädchen gleich, nämlich mit 4 mg je kg Körpergewicht. Die Untersuchung fand an denselben Schulen statt und möglichst auch an denselben Kindern. An der gemischten Realschule in Skellefteå konnte schon nach 4tägiger Belastung ein ziemlich hoher Prozentsatz gesättigter Versuchspersonen, 57 ± 9 %, konstatiert werden, der am 5. Tage der Belastung auf 76 ± 9 % stieg. Siehe Tab. 11 und 12. In Bjurfors wurden die Kinder nun mit derselben Dosis Ascorbinsäure und während der gleichen Anzahl Tage wie in der Realschule belastet. Titration erfolgte sowohl am 4. als am 5. Tage. Das aus Tab. 13 und 14 ersichtliche Resultat zeigt, dass kein einziges der Versuchskinder gesättigt wurde. Dieselben Resultate erhielt ich in Skråmträsk.

Tabelle 12. *Reihe G:b. Mädchen. Kostgruppe BIIb. 5tägige Belastung im Frühjahr. Titration am 4. und 5. Tage. 5-Stundenportion. Sättigung = +, keine Sättigung = —. Alle wurden mit 4 mg je kg Körpergewicht und Tag belastet.*

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Länge cm	Hb. %	Mikro-S. R.	Eiweiss	Sedi-ment	Mantoux 0,1 mg	Sättigung am 4. Tag	Sättigung am 5. Tag	Defizit total	Defizit je kg Körper-gewicht	Zahnkaries[3]	Gingivitis[4]
1	13	39	160	94	3	—	o	—	—	+	780	20	II	o
2	13	56	161	82	2	—	1–2 r[2]	—	+	+	1120	20	II	o
3	10	30	143	77	24	—	>1 r	—	—	*	480+	16+	III	II
4	11	39	151	85	3	—	o	—	+	+	780	20	II	I
5	11	30,5	145	85	2	Sp.	o	—	+	+	610	20	I	o
6	11	32	128	89	7	—	o	—	—	+	640	20	I	o
7	11	39,5	147	65	8	—	o	—	+	+	790	20	III	II
8	11	45	154	79	6	—	o	—	+	+	900	20	II	o
9	11	34	147	63	7	—	o	+	+	+	680	20	III	I
10	11	43,5	157	87	8	+	o	—	+	*	696	16	II	o
11	11	42	156	87	7	—	o	—	+	*	672	16	III	I
12	12	45	147	93	—	—	o	—	—	*	720+	16+	I	o
13	12	33	151	83	7	—	r	—	+	+	660	20	II	o
14	12	39	148	83	16	+[1]	o	—	—	—	780+	20+	o	o
15	13	55	162	80	9	+[1]	o	—	*	+	1100	20	II	I
16	15	50,5	165	86	8	—	>1 r	—	—	—	1110+	20+	I	o
17	13	44	151	83	1	+[1]	3–4 r	—	*	+	880	20	IV	II
18	15	47	164	77	11	—	o	—	+	+	940	20	II	I
19	15	63	172	85	6	—	>1 r	—	+	*	1008	16	II	I

* Keine Harnprobe gelassen. [1] Orthostatische Albuminurie. [2] r = rote Blutkörperchen. [3] Zahnkaries: o = o; I = etwas; II = mässig; III ziemlich ausgesprochen; IV = ausgesprochen. [4] Dieselbe Abstufung wie bei 3.

Wie bemerkt, gilt die Gegend von Bjurfors im Gegensatz zu der von Skråmträsk für reich an Multbeeren. Ein Unterschied in der Sättigung war indes nicht festzustellen. Die Untersuchung ergibt also keine Anhaltspunkte dafür, dass die untersuchten Bjurfors-Kinder infolge der Multbeeren einen besseren C-Vitaminstandard hatten als z. B. die Kinder von Skråmträsk.

Bei den übrigen Schulen, Klutmark und Ersmark, wurde die Belastungszeit auf 6 Tage ausgedehnt, mit Titration am 4., 5. und 6. Tage, um wenn möglich zu ermitteln, wie hoch das C-Defizit der untersuchten Kinder war. Siehe Tab. 13 und 14.

Die Defizitwerte waren indes so hoch, dass noch nach 6tägiger Belastung nur wenige Kinder gesättigt waren. Die Werte, die sich berechnen lassen, sind deshalb keine Maximalwerte für die untersuchten Kostgruppen. Man findet unter Kindern mit der relativ abwechselnden und ziemlich C-vitaminreichen BIIb-Kost Defizitwerte, die schon im Herbst

Tabelle 13. *Reihe H: b. Knaben. Kostgruppe LIa. Belastung 4—5 Tage im Frühjahr. Titration am 4. und 5. sowie an einer Schule auch am 6. Tage. 5-Stundenportion. Sättigung = +, Keine Sättigung = —. Belastung mit 4 mg je kg Körpergewicht.*

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Länge cm	Hb. %	Mikro-S. R.	Eiweiss	Sediment	Mantoux 0,1 mg	Sättigung am 4. Tag	Sättigung am 5. Tag	Sättigung am 6. Tag	Defizit total	Defizit je kg Körpergewicht	Zahnkaries[3]	Gingivitis[4]
1	10	25	123	77	10	—	—	—	—	—		500+	20+	II	I
2	10	36	143	83	7	—	1–2 r.[2]	—	—	—		720+	20+	II	II
3	10	32	142	83	12	—	—	—	—	—		640+	20+	III	II
4	10	32,5	139	82	3	—	—	+	—	—		650+	20+	II	II
5	10	29	134	86	5	—	—	—	—	—		580+	20+	III	II
6	11	32	140	83	8	+[1]	2–3 r.	+	—	—		640+	20+	o	I
7	11	31	144	86	6	—	—	—	—	—		620+	20+	I	I
8	12	48	158	93	2	—	1–2 r.	+	—	—		960+	20+	III	II
9	12	28	139	83	15	—	1–2 r.	—	—	—		560+	20+	IV	III
10	12	44,5	154	85	8	—	>1 r.	—	—	—		890+	20+	III	II
11	12	42,5	152	80	10	—	1–2 r.	—	—	—		850+	20+	III	IV
12	10	35	145	74	9	—	—	—	—	—		700+	20+	II	II
13	10	32	146	75	7	—	—	—	—	—		640+	20+	II	I
14	10	30	139	77	3	—	—	—	—	—		600+	20+	IV	III
15	11	31	148	80	5	—	>1 r.	—	—	—		620+	20+	II	III
17	11	32,5	139	73	8	—	—	—	—	—		650+	20+	II	II
18	12	35,5	152	77	14	—	—	+	—	—		710+	20+	IV	III
19	12	43	155	90	2	+	—	—	—			688+	16+	II	III
20	12	40	150	79	7	+	—	—	—	—		800+	20+	III	III
21	12	32	140	83	7	+[1]	—	—	—	—		640+	20+	I	II
22	12	41	157	63	12	—	—	—	—	—		820+	20+	I	II
23	12	27,5	137	79	11	—	—	—	—	—		550+	20+	III	II
24	12	37,5	148	87	3	—	—	—	—	—		750+	20+	II	III
26	14	45	154	56	13	—	—	—	—	—		900+	20+	II	IV
27	11	36,5	144	76	3	—	1–2 r.	+[1]	—	—	+	876	24	III	I
28	11	30	133	72	5	—	>1 r.	—						IV	II
29	12	44,5	150	77	5	—	1–2 r.	—	—	—	—	1068+	24+	IV	II
30	12	50	160	70	6	—	>1 r.	—	—	—	—	1220+	24+	IV	III
32	12	40	156	71	7	+	1–2 r.	+	—	—	—	960+	24+	II	III
33	12	34,5	139	78	3	—	—	—	—	—	—	828+	24+	o	o
34	13	39	148	55	9	—	—	+	—	—	—	936+	24+	IV	II
35	13	35	137	66	32	—	—	—	—	—	—	840+	24+	II	II
36	13	45	159	77	5	—	—	—	—	—	—	1080+	24+	IV	III
37	11	31	139	80	6	—	—	—	—	—	—	744+	24+	I	o
38	11	34,5	135	82	11	—	—	+	—	—	—	828+	24+	I	II
39	12	40	153	64	3	—	—	—	—	—	+	960	24	II	I
40	13	34	145	77	13	—	—	—	—	—	—	816+	24+	o	I
41	13	39	150	80	12	—	—	—	—	—	—	936+	24+	IV	III
42	12	35	140	58	5	—	—	—	—	—	—	840+	24+	II	I
43	12	40	150	75	22	—	—	—	—	—	—	960+	24+	o	I
44	12	34,5	137	78	5	—	>1 r.	—	—	—	—	828+	24+	III	II

Nr. 1—11: Bjurfors — April; 12—26: Skråmträsk — Mai; 27—36: Klutmark — Mai; 37—44: Ersmark — Juni.

Nr. 16, 25, 28 u. 31 haben keine Harnprobe gelassen.

[1] Spuren. [2] r = rote Blutkörperchen. [3] Zahnkaries: o = o; I = etwas; II = mässig; III = ziemlich ausgesprochen; IV = ausgesprochen. [4] Dieselbe Abstufung wie bei 3.

Tabelle 14. *Reihe I: b. Mädchen. Kostgruppe LIa. Belastung 4 mg je kg Körpergewicht, 5—6 Tage im Frühjahr. Titration am 4. und 5. sowie an zwei Schulen auch am 6. Tage. — 5-Stundenportion. Sättigung = +, keine Sättigung = —.*

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Länge cm	Hb. %	Mikro-S. R.	Eiweiss	Sediment	Mantoux 0,1 mg	Sättigung am 4. Tag	Sättigung am 5. Tag	Sättigung am 6. Tag	Defizit total	Defizit je kg Körpergewicht	Zahnkaries[2]	Gingivitis[3]
1	9	35	139	93	2	—	1–2 r.[1]	—	—	—		700+	20+	III	II
2	9	29,5	143	89	7	—	1–2 r.	—	—	—		590+	20+	IV	IV
3	9	24,5	130	79	10	—	ca 1 r.	—	—	—		490+	20+	III	III
4	11	30	139	85	19	—	—	—	—	—		600+	20+	III	II
5	11	42,5	148	82	6	—	—	—	—	—		850+	20+	III	III
6	11	47,0	156	93	5	—	>1 r.	—	—	—		940+	20+	III	o
7	11	29	134	74	14	—	—	—	—	—		580+	20+	II	II
8	12	37,5	148	80	7	—	—	—	—	—		750+	20+	o	I
9	11	33	146	87	4	—	>1 r.	+	—	—		660+	20+	II	II
10	11	31	136	86	3	—	1–2 r.	—	—	—		620+	20+	III	III
11	11	29	138	90	3	—	1–2 r.	—	—	—		580+	20+	III	II
12	12	28	139	83	12	—	>1 r.	—	—	—		560+	20+	I	III
13	10	28,5	135	81	4	—	—	—	—	—		570+	20+	I	II
14	11	27,5	137	81	8	—	>1 r.	—						III	III
15	11	26,5	135	82	6	—	—	—	—	—		530+	20+	II	III
16	11	27,5	135	62	18	—	>1 r.	—	—	—		550+	20+	II	III
17	11	32,5	139	75	8	—	—	—	—	—		650+	20+	III	IV
18	11	35,5	148	79	13	—	>1 r.	—	—	—		710+	20+	II	II
19	11	28,5	145	74	11	—	>1 r.	—	—	—		570+	20+	IV	IV
20	11	25	137	75	6	—	—	—	—	—		500+	20+	III	III
21	11	27	138	78	11	—	—	—	—	—		540+	20+	III	IV
22	12	31,5	149	78	12	—	—	—	—	—		630+	20+	IV	IV
23	12	39,5	153	71	6	—	—	—	—	—		790+	20+	II	III
24	12	35	148	80	12	—	—	—	—	—		700+	20+	IV	IV
25	12	27,5	135	82	5	—	—	—	—	—		550+	20+	II	IV
26	12			72	13	+	—	—	—	—				I	III
27	12	45	153	78	8	—	>1 r.	—	—	—		900+	20+	I	II
28	13	39	149	71	8	—	—	—	—	—		780+	20+	II	III
29	13	41,5	156	80	16	—	>1 r.	—	—	—		830+	20+	II	II
30	13	42	161	62	12	—	—	—	—	—		840+	20+	I	III
31	11	35	143	79	11	—	1–2 r.	—	—	—	—	840+	24+	II	II
32	11	38	145	78	11	—	—	+	—	—	—	912+	24+	II	II
33	11	31	142	73	13	—	—	—	—	—	—	744+	24+	III	III
34	11	30	138	70	13	—	1–2 r.	—	—	—	—	720+	24+	IV	III
36	12	39,5	158	70	4	—	—							II	o
37	12	38,5	150	78	4	—	—	—						III	I
38	12	34,5	148	74	15	—	—	—	—	—	+	828	24	I	II
39	12	31	150	77	16	—	—	—	—	—	—	744+	24+	III	o
40	12	33	151	75	11	+	1–2 r.	—	—	—	—	792+	24+	IV	II
41	12	45	156	71	7	—	—	+	—	—	—	1080+	24+	II	II
42	12	37	149	78	5	—	1–2 r.	—	—	—	—	888+	24+	I	II
43	13	42	156	65	20	—	—	—			—	1008+	24+	IV	II

Tabelle 14 (Forts.).

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Länge cm	Hb. %	Mikro-S. R.	Eiweiss	Sediment	Mantoux 0,1 mg	Sättigung am 4. Tag	Sättigung am 5. Tag	Sättigung am 6. Tag	Defizit total	Defizit je kg Körpergewicht	Zahnkaries[2]	Gingivitis[3]
44	11	31	140	70	12	—	—	—	—	—	—	744+	24+	I	II
45	11	41	156	89	7	—	>1 r.[1]	—	—	—	—	984+	24+	I	II
46	12	40	153	77	11	+	—	—	—	—	—	960+	24+	II	II
47	12	50,5	161	80	16	—	>1 r.	+	—	—	—	1212+	24+	III	I
48	12	35	145	77	6	—	—	+	—	—	—	840+	24+	II	III
49	12	46,5	157	80	10	—	1–2 r.	—	—	—	—	1116+	24+	I	o
50	12	43,5	157	83	5	—	>1 r.	—	—	+		870	20	II	I
51	13	51,5	158	80	6	—	—	—	—	—	—	1236+	24+	I	I
52	13	34,5	138	70	17	—	—	—	—	—	—	828+	24+	II	I
53	13	37	149	78	12	—	—	+	—	—	—	888+	24+	I	II

Nr. 1—12: Bjurfors — April; 13—30: Skråmträsk — Mai; 31—43: Klutmark — Mai; 44—53: Ersmark — Juni.

Nr. 14, 34, 36 u. 37 haben keine Harnprobe gelassen.

[1] r = rote Blutkörperchen. [2] Zahnkaries: o = o; I = etwas; II = mässig; III = ziemlich ausgesprochen; IV = ausgesprochen. [3] Dieselbe Abstufung wie bei 2.

in gewissen Fällen bei Knaben 648 mg und bei Mädchen 672 mg übersteigen. Im Frühjahr hatte dieses Defizit zugenommen, und man konnte bei Knaben bzw. Mädchen Werte messen, die 1240 bzw. 1010 mg überstiegen.

Die entsprechenden Werte bei den Kindern mit LIa-Kost überstiegen im Herbst 920 bzw. 880 mg; im Frühjahr wurden bei diesen Kindern Werte festgestellt, die bei Knaben 1152 mg überstiegen und bei Mädchen bis zu 1224 mg betrugen. Bedenkt man, dass die Kinder ein Alter von nur 9—15 Jahren hatten, so erscheinen sowohl die Herbst- als die Frühjahrswerte bemerkenswert hoch. Ein absoluter Maximalwert lässt sich natürlich aus dem oben genannten Grunde nicht angeben.

Bereits im Herbst, der Zeit, wo die C-Vitamindepots gefüllt sein sollten, findet man hier bei Kindern mit einer nach norrländischen Verhältnissen leidlichen C-Vitaminzufuhr ein Defizit über 672 mg und bei den Kindern mit LIa-Kost ein solches über 920 mg. Im Frühjahr sind diese Werte bei der BIIb- bzw. der LIa-Kost auf über 1240 bzw. bis auf 1224 mg gestiegen. In beiden Gruppen sind also bei diesen Kindern im Alter von 9—15 Jahren im Frühjahr Defizitwerte von über 1200 mg zu konstatieren.

Ein direkter Vergleich der Resultate der im Herbst bzw. im Frühjahr gemachten Belastungsversuche an Schulkindern mit BIIb-Kost ist leider nicht möglich, weil im Herbst nur 3 Tage, im Frühjahr dagegen 5 Tage lang belastet wurde. Dass ein nicht unwesentlicher Unterschied hinsichtlich der Anzahl Gesättigter im Herbst bzw. Frühjahr besteht,

Tabelle 15. *Die Resultate der Belastung von Schulkindern mit BIIb-Kost im Herbst bzw. Frühjahr sind nachstehend zusammengestellt. Nur die Kinder, welche mit 3 bzw. 4 mg belastet wurden, sind aufgenommen.*

Anzahl Belastungstage	Knaben		Mädchen		Knaben + Mädchen	
	Anzahl Belastete	Anzahl Gesättigte	Anzahl Belastete	Anzahl Gesättigte	Anzahl Belastete	Anzahl Gesättigte
Herbst						
3	29	13	21	14	50	27
Frühjahr						
4	11	5	17	11	28	16
5	11	7	14	12	25	19

ergibt sich jedoch daraus, dass bei dieser BIIb-Kost im Herbst 27 von 50 Kindern nach 3tägiger Belastung gesättigt waren, im Frühjahr dagegen nach 4tägiger Belastung bloss 16 von 28 und noch nach 5tägiger Belastung nur 19 von 25. Siehe Tab. 15.

Diese Untersuchungen ergeben, dass man im Herbst bei Schulkindern der Kostgruppe BIIb im Alter von 10—15 Jahren in 54 ± 7 % Sättigung erreichte, wenn man sie 3 Tage lang mit 3 oder 4 mg Ascorbinsäure je kg Körpergewicht belastete. Im Frühjahr dagegen bedurfte es einer 4tägigen Belastung von 4 mg, damit in derselben Kindergruppe 57 ± 9% gesättigt wurden, und einer 5tägigen, um in 76 ± 9% Sättigung zu erzielen.

Bei einem Vergleich zwischen den Resultaten der Herbstbelastungen von Kindern mit BIIb-Kost und von solchen mit LIa-Kost findet man, dass auch hier die oben erwähnte Schwierigkeit vorliegt, weil die Kinder mit LIa-Kost schon im Herbst 5 Tage lang belastet und die Harnproben am 4. und 5. Tage titriert wurden. Versucht man trotzdem eine statistische Bearbeitung, so ergibt sich, wie oben erwähnt wurde, dass 54 ± 7 % der Kinder mit BIIb-Kost nach 3tägiger Belastung gesättigt waren, während von den Kindern mit LIa-Kost nach 4tägiger Belastung nur 28 ± 6 % Sättigung erreicht hatten. Die Differenz zwischen der Anzahl Gesättigter in den verschiedenen Kostgruppen beträgt 26 ± 9 %. Sie ist also trotz der verschiedenen Anzahl Belastungstage wahrscheinlich. Als die Belastung auf 5 Tage ausgedehnt wurde, stieg die Zahl der gesättigten Kinder mit LIa-Kost auf 47 ± 6 %. Die Differenz zwischen der oben erwähnten Kindergruppe mit BIIb-Kost und dieser Gruppe ist 7 ± 9 %.

Hieraus scheint man den Schluss ziehen zu können, dass der Sättigungsgrad sowohl bei Kindern mit BIIb-Kost als bei solchen mit LIa-Kost schon im Herbst nicht befriedigend und bei den letzteren niedriger ist als bei den ersteren. Dabei muss man ausserdem die oben angeführten Defizitwerte berücksichtigen.

Tabelle 16. *Zusammenstellung der Resultate im Herbst bzw. Frühjahr. Belastung von Schulkindern mit LIa-Kost mit 3 bzw. 4 mg je kg Körpergewicht während 4, 5 bzw. 6 Tage.*

Anzahl Belastungstage	Knaben		Mädchen		Knaben + Mädchen	
	Anzahl Belastete	Anzahl Gesättigte	Anzahl Belastete	Anzahl Gesättigte	Anzahl Belastete	Anzahl Gesättigte
Herbst						
4	28	6	33	11	61	17
5	32	16	30	13	62	29
Frühjahr						
4	39	0	48	0	87	0
5	39	0	48	1	87	1
6	16	2	19	1	35	3

Vergleicht man die Anzahl gesättigter Schulkinder mit LIa-Kost im Herbst bzw. Frühjahr, so findet man folgendes (siehe Tab. 16):

Nach 4tägiger Belastung im Herbst waren 28 ± 6 % gesättigt. Im Frühjahr war nach derselben Belastungszeit kein einziges von 87 Kindern gesättigt. Nach 5tägiger Belastung im Herbst war bei 47 ± 6 % Sättigung eingetreten, im Frühjahr nur bei 1 von 87 Kindern, d. h. in 1 ± 1 %. Die Differenz ist 46 ± 6 % und also statistisch sichergestellt. Noch nach 6tägiger Belastung waren im Frühjahr nicht mehr als 9 ± 5 % der Kinder gesättigt. Die Differenz ist noch immer sichergestellt: 38 ± 8 %.

Vergleicht man die Resultate der Frühjahrsbelastung bei Kindern mit BIIb- bzw. LIa-Kost, so ergibt sich, dass nach 5tägiger Belastung von den ersteren 76 ± 9 %, von den letzteren dagegen bloss 1 ± 1 % gesättigt waren. Die Differenz ist auch hier sichergestellt: 75 ± 9 %.

Nach 6tägiger Belastung hat die Zahl der Gesättigten bei den Kindern mit LIa-Kost zwar auf 9 ± 5 % zugenommen, aber die Differenz ist noch immer sichergestellt: 67 ± 10 %.

Sowohl bei Erwachsenen — Reihe D und E — als bei Schulkindern mit verschiedenen Kostformen wurde hier ein niedriger Sättigungsgrad schon im Herbst konstatiert. Im Frühjahr hat, wie zu erwarten, dieser Sättigungsgrad weiterhin abgenommen. Die Defizitwerte wurden gemessen, und obgleich dieselben aus dem oben angegebenen Grunde nicht als Maximalwerte für die untersuchten Bevölkerungsgruppen angesehen werden können, lagen sie doch bei sämtlichen Fällen in den Reihen A, B, D und E. über den Werten, die von manchen Autoren als gleichbedeutend mit C-Hypovitaminose betrachtet werden.

Krankheitserscheinungen, die in Kausalzusammenhang mit diesem niedrigen Sättigungsgrad bzw. diesen Defizitwerten gebracht werden könnten, waren nicht festzustellen. Von einer Schule (Klutmark) wurde Frühjahrsmüdigkeit angegeben, aber diese ist ja eine zu unbestimmte und vieldeutige Erscheinung, als dass man sie auf C-Vitaminmangel zurückführen könnte, zumal nicht bewiesen zu sein scheint, dass diese Müdigkeit verschwindet, wenn man C-Vitamin zuführt.

Gingivitis kam in grossem Umfang bei den untersuchten Kindern mit LIa-Kost vor, gewöhnlich die hypertrophische Form mit leicht blutendem Zahnfleisch. Gleichzeitig hiermit aber wurde eine hohe Kariesfrequenz festgestellt, weshalb es wahrscheinlicher sein dürfte, dass diese Gingivitis durch Zahnkaries, als dass sie durch C-Vitaminmangel bedingt war. Nur in sehr seltenen Fällen fand sich Gingivitis, ohne dass man gleichzeitig eine Zahnkaries konstatieren konnte. Eine eingehendere Untersuchung der Gingiva wurde jedoch nicht vorgenommen.

Kap. 4. Erfahrungen bei einem Skorbutfall.

Wie bereits bemerkt, begegnet man unter normalen Verhältnissen klinisch manifesten Skorbutfällen nur sehr selten. Aus diesem Grunde, und weil ausserdem der nachstehend geschilderte Fall als typisch für die Gewöhnungstheorie ist, soll derselbe hier eingehender beschrieben werden.

Es handelt sich um einen 58jährigen, ziemlich hochgradig arteriosklerotischen Mann, der im wesentlichen früher immer gesund gewesen war und niemals Krankheitserscheinungen aufgewiesen hatte, die als Zeichen einer C-Hypovitaminose gedeutet werden könnten. Er pflegte laut eigener Angabe niemals Obst oder Gemüse zu verzehren. Kartoffeln ass er einmal täglich, in der Regel gebraten, selten Milch. Am meisten liebte er gebratene Speisen und trank zum Essen ein Pilsner statt Milch. Er lebte m. a. W. von einer Kost, die ein Minimum von C-Vitamin enthielt. Im Januar 1936 erkrankte er an Colitis, die erst nach einigen Monaten zurückging. Man verordnete ihm »schonende Kost» ohne Kartoffeln. Er ass nun einmal täglich Grützbrei mit Milch oder Butter sowie mit Milch gekochte Mehlsuppe (»välling»), auch einmal täglich. Die einzige C-Vitaminquelle der Diätliste war Milch. Diese Colitisdiät war also sehr arm an C-Vitamin, enthielt jedoch wahrscheinlich mehr C-Vitamin als seine gewöhnliche Nahrung. Ungefähr 4 Monate nach dem Erkranken begann er kleine Blutungen an den Unterschenkeln zu bemerken. Mitte Juni wurde er in das Krankenhaus in Skellefteå aufgenommen, wo man einen völlig deutlichen, manifesten Skorbut konstatierte. Ich nahm Belastungsversuche nach der oben beschriebenen Methodik vor und stellte ein C-Vitamindefizit von 4500 mg fest. Sättigung wurde nach 15 Tagen mit 300 mg Ascorbinsäure per os täglich erreicht. Bei der Auf-

nahme wurde ausser den schon erwähnten Hautblutungen folgendes konstatiert: Hb. 83 % (Sahli). Rote Blutkörperchen 4,46 Millionen — Index 0,93. Weisse Blutkörperchen 4000 — Differentialzählung ergab normale Werte. SR 37 mm je 1 Stunde. Thrombozyten 174 660, Koagulationszeit wie beim Gesunden. Blutungszeit 4,5 Min. Wassermannsche Reaktion im Blut neg. Fraktioniertes Probefrühstück: histaminresistente Achylie.

Nachdem Sättigung im Harn eingetreten war, bestand noch immer eine gewisse Neigung zu perifollikulären Blutungen an den Unterschenkeln, weshalb die Ascorbinsäurezufuhr mit hohen Dosen bis zu 700 mg je Tag fortgesetzt wurde. Nach dieser intensiven C-Medikation und nach Zufuhr von über 16 000 mg Ascorbinsäure, kombiniert mit Gefässgymnastik bei abwechselnder Hoch- und Tieflage der Extremitäten und Gehübungen, war man nach 6 Wochen so weit gekommen, dass die Blutungen praktisch aufgehört hatten.

Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus verzehrte Pat. täglich 2 Zitronen und 3 Apfelsinen, aber noch nach nahezu einem Jahr fanden sich sparsame Petechien an den Unterschenkeln. Bei erneutem Probefrühstück am 8.3. 1937, ca. 9 Monate nach dem vorhergehenden, war er nach der EB-Methode Kongo-positiv und wies normale Säurewerte auf: 30/60.

Als Pat. an Colitis erkrankte, hörte er verordnungsgemäss auf, Kartoffeln zu essen, begann aber gleichzeitig, Grützbrei und Milch sowie mit Milch gekochte Mehlsuppe zu verzehren. Diese Kostveränderung bedeutete eher eine Erhöhung seiner täglichen Versorgung mit C-Vitamin, da seine einzige C-Vitaminquelle bisher Bratkartoffeln gewesen waren. Bekanntlich verwendet man gewöhnlich gekochte, kalte Kartoffeln zum Braten. Der C-Vitamingehalt von Bratkartoffeln kann deshalb als minimal angesehen werden.

Die histaminresistente Achylie des Patienten scheint ihn nicht zu Skorbut prädisponiert zu haben, da er früher trotz dieser äusserst geringen C-Vitaminzufuhr keine Skorbuterscheinungen aufgewiesen hatte. Dagegen scheint ein hoher Grad von Gewöhnung vorgelegen zu haben, da trotz der unbedeutenden C-Vitaminzufuhr früher keine Symptome von C-Vitaminmangel bestanden hatten.

Hier hat man also einen Fall, wo ein Mann während einer langen Reihe von Jahren von einer extrem C-vitaminarmen Kost gelebt hatte, ohne dass dabei Zeichen von C-Vitaminmangel hervorgetreten wären. Wegen einer Colitis wurde ihm eine Diät verordnet, die jedenfalls nicht als C-vitaminärmer angesehen werden kann als seine gewöhnliche Kost. Im Zusammenhang mit der Colitis bekam er einen klinisch manifesten Skorbut. Die Colitis muss hier als das auslösende Moment betrachtet werden. Seine hochgradige Gewöhnung an geringe C-Vitaminzufuhr reichte nun nicht als Schutz aus.

In einer Beziehung muss eine solche hochgradige Gewöhnung als ein

Vorteil erscheinen, da die geringe C-Vitaminversorgung dem Patienten früher offenbar keine subjektiven Beschwerden bereitet und auch keine objektiven Erscheinungen von C-Vitaminmangel hervorgerufen hatte. Dass die knappe C-Vitaminzufuhr trotz allem Organveränderungen gleich denen herbeigeführt hat, welche Meerschweinchen bei C-Vitaminmangel zeigen, und dass solche Veränderungen dazu beigetragen haben, zu ernsteren Mangelsymptomen zu prädisponieren, hat man in diesem Fall kaum Anlass zu vermuten; indes entziehen sich diese Fragen sicherer Beurteilung. Auf Organveränderungen bei C-Vitaminmangel komme ich bei den Tierversuchen zurück. Die anhaltende Blutungstendenz des Patienten dürfte jedoch kaum auf seinem Skorbut beruhen, sondern eher auf seiner Achylie, und vielleicht vor allem auf seiner Arteriosklerose.

Zusammenfassung.

Belastungsversuche mit Harntitration nach einer Modifikation von Tillmans' Methode wurden teils an Erwachsenen, teils an Schulkindern ausgeführt, die von einer einseitigen Milch-Mehl-Kost ohne Extrazusatz von Obst oder Gemüse lebten (Kost LIa). Nur solche Individuen wurden untersucht, welche gesund waren und anamnestisch nicht an Krankheiten gelitten hatten, die denkbarerweise den C-Vitaminstandard hätten beeinflussen können. Ferner wurde konstatiert, dass keine dieser Versuchspersonen zur Zeit der Ausführung der Versuche Erscheinungen aufwies, die als klinische Zeichen von Skorbut oder C-Hypovitaminose aufgefasst werden könnten.

Das Kontrollmaterial bestand aus Ärzten und anderen Personen im Krankenhaus in Skellefteå sowie aus Schülern der gemischten Realschule daselbst, welche sämtlich eine abwechselndere Kost mit Zusatz sowohl von Obst als von Gemüse hatten (im ersteren Falle BIIc-Kost, im letzteren BIIb-Kost). Die Leerausscheidung und die Ausscheidung reduzierender Substanz bei zusätzlicher Flüssigkeitszufuhr wurden untersucht. Der Wert der Leerausscheidung war bei den Geschlechtern nicht verschieden. Wasserprobe bei Belastungsversuchen ergab keinen Beleg dafür, dass gesteigerte Flüssigkeitszufuhr eine vermehrte Ausspülung von C-Vitamin herbeiführt. Die Versuche haben ferner keine Stütze dafür geliefert, dass die in Norrland reichlich vorkommende Achylie den Sättigungsprozentsatz oder das Sättigungsdefizit der Versuchspersonen merklich beeinflusst hat.

Es wurde nachgewiesen, dass sowohl bei Erwachsenen als bei Kindern in den untersuchten Bevölkerungsgruppen bei LIa-Kost schon im Herbst ein geringer Sättigungsprozentsatz und ein hohes Defizit vorliegt und dass diese Erscheinungen im Winter und Frühjahr noch ausgeprägter werden, welch letzteres natürlich zu erwarten war. Klinische Symptome von C-Hypovitaminose konnten in den untersuchten Kostgruppen nicht konstatiert werden.

Nur in extremen Ausnahmefällen kann in dem Norrlandsmaterial ein klinisch manifester Fall von Skorbut nachgewiesen werden. Selbstverständlich ist es bei einer Gruppenuntersuchung schwer, eine sehr leichte C-Hypovitaminose für ausgeschlossen zu erklären, zumal bisher keine sicheren, unzweideutigen Erscheinungen einer solchen bekannt sind.

Dass man bei dem hier untersuchten Material mit einer anamnestisch geringen C-Vitaminzufuhr, einem niedrigen Sättigungsprozentsatz und einem hohen Sättigungsdefizit dennoch keine klinisch unzweideutigen Erscheinungen einer allgemeinen C-Hypovitaminose findet, erklärt sich meiner Ansicht nach durch eine weitgehende Gewöhnung an schwache C-Vitaminzufuhr, besonders wenn man berücksichtigt, dass es sich hier um eine Bevölkerungsgruppe handelt, in der man bei der Norrlandsuntersuchung Skorbutveränderungen der Zähne festgestellt hat (Westin). Klinische Symptome von C-Vitaminmangel treten erst unter besonderen Verhältnissen auf. Ein Beispiel von solchen ist langanhaltender, nahezu totaler C-Vitaminmangel — wie z. B. bei der Seemannskost nach der oben erwähnten schwedischen Verpflegungsordnung von 1773, welche die letzte grosse schwedische Skorbutepidemie hervorrief —, jedenfalls wenn Personen mit einer solchen C-vitaminarmen Kost ausserdem von Krankheiten wie Coliten und anderen infektiösen Magen-Darm-Erkrankungen befallen werden, wofür soeben ein Beispiel angeführt wurde.

In den Tabellen 4 und 5 sowie 7—14 ist ausser den gewöhnlich mitgeteilten totalen Defizitwerten auch ein Defizit je kg Körpergewicht angegeben. Wegen der grossen Anzahl nichtgesättigter Versuchspersonen in den Reihen kann man jedoch hier keine sicheren Schlüsse ziehen. Bei einem Teil der Personen wurden nur Mindestwerte für das Defizit erhalten — der C-Vitaminmangel ist also grösser. Es dürfte jedenfalls von gewissem Vorteil sein, das Körpergewicht bei Angabe des Defizitwertes auszuschalten. Bei dieser Berechnungsart hat man unter gewissen Verhältnissen die Möglichkeit, Defizitwerte bei Versuchspersonen mit verschiedenem Gewicht direkt zu vergleichen.

TEIL II.

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN.

Kap. 5. Einleitung.

Besprechung früherer Versuche über Mangelerscheinungen bei Meerschweinchen mit Skorbut.

Um die Bedeutung der Gewöhnung weiterhin zu untersuchen, begann ich die nachstehend beschriebenen Meerschweinchenversuche.

Die Fragestellung war: Kann man durch Tierversuche nachweisen, dass die Gewöhnung eine Rolle für den C-Vitaminbedarf spielt? Können die Organbefunde Anhaltspunkte für die Beurteilung der Frage liefern, ob ein chronischer C-Vitaminmangel Gefahren in Form irreversibler Organveränderungen mit sich bringt, welche es nötig machen, einen solchen C-Vitaminmangel unbedingt zu vermeiden? Und endlich: Können Skorbutveränderungen von Organen einen Fingerzeig geben, wo man die ersten klinischen Erscheinungen einer C-Hypovitaminose zu suchen hat?

Das Meerschweinchen wurde bekanntlich als Versuchstier der Skorbutforschung von Holst und Frölich bei ihren nun klassischen Untersuchungen eingeführt. Die Erscheinungen, welche Meerschweinchen mit Skorbutdiät aufweisen, sind jetzt allgemein bekannt. Frühere Versuche umfassten jedoch in der Regel nur kürzere Zeiträume, wobei die Meerschweinchen bereits innerhalb eines Monats an Skorbut starben. Die Veränderungen, welche dabei entstehen, sind also von mehr akuter Natur. Die Untersuchungsreihen, über die in der vorliegenden Arbeit berichtet werden soll, beanspruchten in der Regel lange Zeit, und die Skorbutveränderungen waren mehr chronischer Art, weil der C-Vitaminmangel der Tiere nicht absolut, sondern nur relativ war. Zum Vergleich sollen deshalb einige der bei Meerschweinchen mit akutem Skorbut vorkommenden Veränderungen kurz zusammengestellt werden.

Die Körperteile, die man pathologisch-anatomisch untersucht hat, waren in der Regel nur Zähne und Knochen sowie in gewissem Umfang Nebennieren, Leber und Muskulatur.

In Rapport Nr. 167 des Medical Research Council, London, von 1932 wird auf eine Tatsache hingewiesen, die offenbar wenig Beachtung gefunden hat: Wenn man bei einem Meerschweinchen A-Vitaminmangel hervorruft und gleichzeitig reichlich C-Vitamin zuführt, »almost identical

changes may be produced . . . and this renders it impossible in mild cases to ascertain from the histological examination whether the partial deficiency has been one of C or A». Vor allem scheint man anzunehmen, dass dies bei Knochenveränderungen gilt. Wie es sich bei gleichzeitigem Mangel von C- und A-Vitamin verhält, wird nicht gesagt.

Die *Blutungen* sind vielleicht eines der augenfälligsten Symptome des akuten Skorbuts und pflegen sich in das subkutane Gewebe, die Muskulatur und auch in die serösen Hohlräume zu erstrecken. Nach HAMNE (1941) fehlen Blutungen, wenn sie überhaupt vorhanden sind, niemals um die Kniegelenke. Eine andere gewöhnliche Lokalisation, der man indes nicht so oft in der Skorbutliteratur begegnet, sind Blutungen in der Harnblase (RUNDBERG, 1934).

Die *Knochen-Knorpel-Grenze* an der Brustplatte bei Skorbut hat früher auch stark das Interesse auf sich gezogen, und zwar mit Recht, besonders bei akutem Skorbut.

Im Zusammenhang mit der Norrlandsuntersuchung arbeiteten GÖTHLIN und SUNDBERG eine Methode aus, um durch Röntgenogramme der Brustplatte den Grad von Skorbut zu beurteilen. HAMNE (1941) sagt jedoch hierüber: »Anderseits habe ich selbst niemals gefunden, dass wenn die erwähnten Verknöcherungszonen keine für das Auge sichtbaren Veränderungen aufgewiesen haben, diese röntgenologisch solche gezeigt haben.» — Dies dürfte für die akuten Veränderungen zutreffen. RACE (1937) gibt an, dass RINEHART u. METTIER (1934) durch Infektion skorbutischer Meerschweinchen mit Streptokokken rheumatische Veränderungen an den Herzklappen hervorrufen konnten. Nach demselben Autor hat RINEHART (1935) bei Meerschweinchen mit subakutem oder chronischem Skorbut Veränderungen an Knien und Ellbogen beobachtet, die histologisch »synovial proliferation, pannus formation, and a reactive hyperplasia of the synovial tissue cells» aufwiesen. RACE sagt, dass bei C-Vitaminmangel Erscheinungen auftreten, die scheinbar den rheumatischen gleichen, aber das klinische Bild soll sich doch ganz von diesen unterscheiden. Die bisher angeführten Gründe beweisen deshalb nach ihm nicht, dass »the hypothesis that these diseases may result from a streptococcal infection superimposed on a vitamin C deficiency can be accepted.» Dagegen hält er es für möglich, dass der C-Vitaminmangel die allgemeine Widerstandskraft des Körpers herabsetzen und hierdurch die Entstehung einer Polyarthritis ermöglichen kann.

Eine *Auflockerung der Epiphysenfugen* unter anderm am Kniegelenk ist gleichfalls eine seit langem bekannte Erscheinung, die bei hochgradigen Skorbutfällen sogar zu Spontanfraktur führen kann. MOURIQAND (1937 a und b) ist einer der sehr wenigen Autoren, welche chronische Veränderungen bei Meerschweinchen mit Skorbutkost beschrieben haben. In seiner Arbeit »Syndrome rhumatisure ankylosant dans l'avitaminose C partielle» erwähnt er unter anderm ein »eutropisches» Stadium, welches entsteht, wenn man Meerschweinchen 0,5—1 mg Ascorbinsäure gibt.

Als charakteristisch für das auftretende Krankheitsbild bezeichnet er osteohämorrhagische Ankylosen in verschiedenen Gelenken, die weder spontan noch durch erhöhte Zufuhr von C-Vitamin zurückgehen. Er hält sie für irreversible Folgen von C-Vitaminmangel. Auf dem Röntgenbild erscheinen die Diaphysen »gebläht» und zeigen Periostverdickungen.

Im Verlauf der Meerschweinchenversuche bemerkt man oft, dass die Tiere still zu sitzen beginnen und *langsam in ihren Bewegungen* werden. Nach Höjer (1924) ist diese Langsamkeit der Bewegungen typisch für Skorbut und beruht auf Muskelatrophie in Verbindung mit Nekrosen. Er fand in Herzmuskulatur und in Skelettmuskeln gleichartige Veränderungen. Dallore (1938) teilt Höjers Ansicht, dass solche Veränderungen, falls sie gleichzeitig mit Blutungen auftreten, Zeichen von Skorbut sind. Lilleengen (1940) fand bei jungen Meerschweinchen sowohl mit C- als mit B-Avitaminose die Zenkersche wachsartige Degeneration in Herz- wie in Skelettmuskulatur.

Aschoff u. Koch (1919) fanden bei 23 Soldaten, die an Skorbut gestorben waren, *Leberveränderungen* in Form von Atrophie. Da indes gleichzeitig andere Krankheiten vorlagen, glauben sie keine sicheren Schlüsse ziehen zu können.

Iwabuchi (1922 a) gibt an, dass die Leberzellenbälkchen schlanker erschienen als unter normalen Verhältnissen.

Höjer (1924) untersuchte die Leber bei 47 Meerschweinchen mit manifestem Skorbut ohne sichtbare andere Erkrankungen. So gut wie ausnahmslos hatten seine Versuchstiere schweren Skorbut und starben binnen 50 Tagen. Die hervortretendste Leberveränderung war eine einfache Atrophie, in der Regel recht ausgesprochen und mit »degenerative changes (fat) . . .» verbunden. Als er die Tiere bei normaler C-Vitaminzufuhr hungern liess, erhielt er keine merklichen Leberveränderungen, nur in vereinzelten Fällen eine leichte Atrophie.

Das *Gewicht der Meerschweinchenleber*, ausgedrückt in Prozenten des Körpergewichts, beträgt nach Höjer bei Tieren mit vollwertiger Kost 5,8 %, bei Skorbuttieren dagegen bloss 4,9 % (im ersteren Fall mittleres Gewicht von 9 Tieren, im letzteren von 3). Wenn C-Vitaminmangel die direkte Ursache von Fettinfiltration der Leber ist, so ist es wahrscheinlich, dass sich diese Infiltration um so mehr entwickeln kann, je länger ein Zustand von C-Vitaminmangel herrscht. Dieser Ansicht ist auch Höjer.

Auch in den letzten Jahren ist die Leber Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Wachholder (1938 a) untersuchte durch Titration den C-Vitamingehalt der Leber und fand, dass sie bei Meerschweinchen mit C-vitaminreicher Kost 33,8 mg% C-Vitamin enthielt (die Nebenniere gleichzeitig 160 mg%). Als er die Leber bei C-vitaminfreier Kost untersuchte, fand er ferner die für andere Organe typische Kurve des C-Vitamingehalts, d. h. ein rasches Sinken zu Anfang des Versuchs und dann

ein langsameres. Nach 2—3 Wochen folgte ein Anstieg auf nahezu denselben Wert wie nach einer C-Karenz von nur 2—3 Tagen und schliesslich ein prämortaler Fall auf einen Tiefwert von 0,5—0,6 mg%.

Die *Nebennieren* sind vermutlich das Organ, für welches man sich in der Skorbutliteratur am meisten interessiert hat. Szent-Györgyi (1934) isolierte, wie oben bemerkt, aus Nebennierenrinde die reduzierende Substanz, die er später als C-Vitamin identifizierte. Die Methode, die man vor dem Titrieren in der Regel anwandte, um das Reduktionsvermögen der Nebennierenrinde zu prüfen, war Silberfärbung, die u. a. von Giroud u. Leblond (1934) beschrieben wird. Diese Autoren konstatierten auch, dass die Färbbarkeit allmählich abnahm, wenn man die C-Vitaminzufuhr verminderte. Siehrs u. Miller (1934) stellten fest, dass das C-Vitamin bei Skorbut aus den Nebennieren verschwand, aber wiederkehrte, wenn man den Tieren Apfelsinensaft gab. Sie bedienten sich auch der Silberfärbung.

Das Gewicht der Nebennieren bei Skorbut ist u. a. von Hou (1934) studiert worden, welcher beobachtete, dass dasselbe bei Meerschweinchen zunahm, je länger die Tiere bei Skorbutkost lebten. Bei skorbutischen Tieren fand er kein C-Vitamin in den Nebennieren.

Das Normalgewicht der letzteren stellte er zu 73,1 mg je 100 g des Körpergewichts des toten Tieres und zu 72,7 mg je 100 mg Maximalgewicht des Tieres fest. Nach 14tägiger Skorbutdiät konnte er keinen merklichen Unterschied gegenüber den Kontrolltieren konstatieren; wenn aber die Tiere längere Zeit diese C-vitaminfreie Kost erhalten hatten, fand er eine Zunahme des Gewichts um bis zu 130 %, berechnet nach 100 g Gewicht des toten Tieres, und um bis zu 70 %, berechnet nach 100 g Maximalgewicht. Das Gewicht variierte folgendermassen:

1. Bei niedrigem Skorbutgrad: 145,8 mg je 100 g Totgewicht (9 Tiere)
2. Bei mässigem » : 175,1 » » » » » (11 »)
3. Bei hohem » : 225,5 » » » » » (9 »)

Bei Hungern, aber ausreichender C-Vitaminzufuhr, wo die Gewichtskurve der bei Skorbut glich, konnte er keine Zunahme des Nebennierengewichts feststellen.

Quantitative Bestimmung des C-Vitamingehalts von Nebennieren durch Titration ist u. a. von Wachholder (1938 a) ausgeführt worden. Er fand bei C-vitaminreicher Kost, wie oben erwähnt, nicht weniger als 160 mg%. Der C-Vitamingehalt der Nebennieren sank mit zunehmendem Skorbutgrad ständig und betrug bei dem sterbenden Tier nur noch 4,7 mg%. Manche Forscher haben, wie oben bemerkt, bei Skorbuttieren konstatiert, dass alles C-Vitamin verschwunden war. Jedenfalls die oben angeführten Autoren haben die Silberfärbungsmethode angewandt, während Wachholder die Methylenblaumethode nach Reduktion mit H_2S usw. anwandte. Das pathologisch-anatomische Bild

der Nebennieren wird von Aschoff u. Koch (1919) beschrieben. Sie fanden bei dem oben erwähnten Soldatenmaterial, dass die Nebennieren bei Skorbut in sämtlichen Fällen reichlich Lipoide enthielten, »und zwar besonders in der Fasciculata und in der Glomerulosa». Im übrigen konnten sie keine Veränderungen wahrnehmen. — Iwabuchi (1922 b) gibt an, dass bei Meerschweinchen, die auf eine skorbutogene Kost, bestehend aus Hafer, gekochter Trockenmilch und Wasser, gesetzt wurden, die Lipoide in der Rindenschicht abnahmen. In der äusseren Schicht der Zona fasciculata kamen sie spärlich vor, in der mittleren fehlten sie fast ganz, und im inneren Teil dieser Zone sowie in der äusseren Partie der Zona reticulata konnte man sie wieder sparsam finden. Infolge dieser Anordnung entstand eine scheinbare Dreiteilung der Zona fasciculata. Im mittleren Teil derselben beobachtete er in gewissen Fällen eine Degeneration mit angeschwollenen Zellen und Pyknose der Kerne sowie oft Mitosen. Ferner konstatierte er ein fast gänzliches Verschwinden der doppelbrechenden Substanzen — nur Spuren derselben waren in den äusseren Partien der Zona fasciculata zu bemerken. Ferner fand er, dass die Kapillaren stark blutgefüllt waren, besonders in der Zona reticulata. Bei skorbutischen Meerschweinchen entstehen nach Höjer (1924) Veränderungen der Nebennieren, die als eine einfache Atrophie bezeichnet werden können, im Anfangsstadium mit Hyperämie. Diese Veränderungen sind schon im latenten Stadium nachweisbar, werden aber allmählich ausgesprochener.

Terbrüggen (1936) teilt in der Hauptsache Iwabuchis Ansicht.

Monetti (1940) splenektomierte Meerschweinchen und setzte sie auf Skorbutkost. Dabei glaubt er gefunden zu haben, dass diese Tiere länger lebten, dass aber ihre Skorbuterscheinungen noch ausgesprochener waren als die der Kontrolltiere. Schlüsse auf die Ursache hiervon zieht er nicht. Dass die skorbutischen Veränderungen während eines längeren Skorbuts unter gewissen Verhältnissen Zeit haben können, sehr ausgesprochen zu werden, ist dagegen nicht zu verwundern. Das pathologisch-anatomische Bild der *Milz* bei Skorbut ist nur wenig in der Literatur behandelt. Nach Aschoff u. Koch (1919) sind die Milzveränderungen bei Skorbut wechselnder Art, aber wahrscheinlich in der Regel durch sekundäre Erkrankungen bedingt. In den untersuchten Milzen fanden sie Pigmentablagerungen, besonders in den Retikelzellen, und Umwandlung der Pulpazellen in spindelförmige Zellen sowie Verminderung des lymphoiden Gewebes.

Höjer (1924) ist der Ansicht, dass das pathologisch-anatomische Bild der Milz bei Skorbut durch eine Atrophie des lymphoiden Gewebes sowie eine Hämosiderose und bisweilen durch Blutungen gekennzeichnet ist.

Terbrüggen (1936) sagt: »Beim Skorbut tritt als Folge der Blutungen und Anämie eine starke Hämosiderinspeicherung in der Milz auf.»

Bei Meerschweinchen hat man ferner als typisch für Skorbut angegeben, dass sich die Zähne lockern und dass das Zahnfleisch anschwillt und leicht blutet. Wichtiger aber als diese Zahnfleischblutungen sind zweifellos die *mikroskopischen Zahnveränderungen*, die man schon in einem frühen Stadium von Skorbut bei Meerschweinchen beobachten kann (HÖJER, 1924).

Kap. 6. Technik und Material.

Da derartige Versuche bisher nicht ausgeführt worden waren, musste man sich bei diesen Tierversuchen vorwärtstasten.

Nach Quarantäne wurden die Tiere auf die unten beschriebene skorbutogene Grundkost und Wasser ad libitum gesetzt. Der Grundgedanke der Untersuchungen war, in den *Versuchsreihen* eine anfangs ausreichende C-Vitamindosis allmählich so weit herabzusetzen, dass man vermuten konnte, dass unter gewöhnlichen Verhältnissen Mangelerscheinungen auftreten würden, die sich aber infolge der Gewöhnung nicht in derselben Weise geltend machen würden.

In den *Kontrollreihen* dagegen sollte so lange eine ziemlich hohe Dosis gegeben werden, bis die Dosis der Versuchsreihe ihr Minimum erreicht hatte. Dann sollte die C-Vitaminzufuhr der Kontrolltiere mit einem Male auf denselben Mindestwert wie in den Versuchsreihen gesenkt werden.

Bei Auswahl der Tiere wurde darauf gesehen, dass diese in der Versuchs- und der Kontrollreihe immer möglichst gleichwertig waren. Die eine Hälfte der Versuchstiere bestand aus Männchen, die andere aus Weibchen. C-Vitamin in Form von Ascorbinsäurelösung (Ascorbinsäure von Hoffman-La Roche) wurde täglich mit der Pipette zugeführt. Jeden Tag wurde neue Lösung unmittelbar vor der Zuführung bereitet. Die Ascorbinsäure wurde nicht nur durch Tierversuche, sondern auch durch Titration kontrolliert, wobei man praktisch 100 % wiedergewann.

Die Tiere gewinnen sehr bald Geschmack an der Ascorbinsäure, weshalb ein Verlust bei der Zufuhr in der Regel nicht zu befürchten ist. Wägungen fanden jeden dritten Tag statt, und durch Gewichtskurven erhielt man ein wertvolles Bild vom Gang der Versuche. In der Regel wurden nie mehr als 2 Tiere in demselben Käfig gehalten, Männchen und Weibchen je für sich. Beim ersten Zeichen akuter Krankheit wurde das Tier isoliert, wobei die Gewichtskurve unschätzbare Hilfe leistete. Die Käfige wurden jeden zweiten Tag gesäubert und eine möglichst rindenfreie Schicht Sägespäne auf den Boden gestreut. Als skorbutogene Kost wurde die Göthlin-Shermansche verwendet:

Zerstossener Weisshafer	24	Teile	
Weizenkleie	12	Teile	
Magermilchpulver	7,5	Teile	(autoklaviert 2 Stunden bei 110°)
Zerlassene, filtrierte, ungesalzene Butter	5	Teile	
Eigelb	1	Teil	
Kochsalz	1/2	Teil	
Osborns Nährsalz	1/20	Teil	

Um möglichst gute Mischung der verschiedenen Bestandteile der Grundkost zu erzielen, wurde ein Teigmischungsapparat benutzt und die einzelnen Ingredienzien allmählich zugesetzt. Die Butter wurde tropfenweise in flüssiger Form beigemischt, so dass Klümpchen vermieden wurden. Die Gesamtzahl der untersuchten Tiere betrug 343, verteilt auf 18 Reihen. *Die Versuche wurden so angelegt, dass die Mortalität den Ausschlag geben sollte.* Aus diesem Grunde musste die untere Grenze, bei der zu erwarten war, dass die Tiere der Versuchsreihen am Leben bleiben könnten, während die Kontrolltiere zugrunde gehen würden, so niedrig angesetzt werden, dass alle Tiere, auch die der Versuchsreihen, einen gewissen Grad von Skorbut bekamen. Diese untere Grenze herauszufinden, erwies sich als eine der grössten Schwierigkeiten bei den Untersuchungen.

Alle Tiere wurden obduziert. Diejenigen, welche nicht starben, wurden durch Nackenschlag getötet. Da hierbei, namentlich im vorderen Teil des Körpers, bei Tieren mit einem gewissen Grad von Skorbut leicht Blutungen entstehen können, müssen frische Blutungen daselbst mit Vorsicht beurteilt werden. Dagegen spielt diese Tötungsart keine Rolle, wenn es sich um ältere Blutungen in Gestalt von Braunfärbung der Muskulatur o. dgl. handelt. In den Fällen, wo die makroskopischen Befunde bei der Obduktion unsicher waren oder wo keine sicheren Zeichen von Skorbut vorlagen, wurde Zahnschnitt gemacht, der in sämtlichen Fällen auf der Pathologischen Abteilung des Karolinischen Krankenhauses ausgeführt wurde (Dr. Åke Wilton).

In den ersten Tierreihen erhielten sämtliche Tiere derselben Reihe ohne Rücksicht auf das Gewicht des Tieres die gleiche Menge Ascorbinsäure. Aus den Gewichtskurven geht indes hervor, dass recht bedeutende Gewichtsschwankungen bei Tieren derselben Reihe vorkamen. Hierdurch entstand eine nicht wünschenswerte Variation der C-Vitaminzufuhr.

Von Reihe 15 einschliesslich ging ich dazu über, allen Tieren der Reihe dieselbe Menge C-Vitamin im Verhältnis zu ihrem Gewicht zuzuführen, welches jeden dritten Tag kontrolliert wurde. Da es wahrscheinlich erschien, dass ein junges, in starker Entwicklung befindliches Tier verhältnismässig mehr C-Vitamin brauchen würde als eines, das einen

höheren Grad von Wachstumsreife erreicht hatte, wurde in Reihe 15 auch auf diesen Umstand Rücksicht genommen. Meerschweinchen sind bekanntlich schon unter normalen Verhältnissen empfänglich für Infektion. Damit ist natürlich nicht gesagt, dass die Tiere infolge ihres Skorbuts leichter Infektionen bekommen.

Tierreihe 1. Nr. 1—16. Der Zweck dieser Reihe war, durch Gewöhnungsversuche, d. h. durch eine langsame Herabsetzung der Ascorbinsäurezufuhr, festzustellen, auf welche niedrigste Dosis die C-Vitaminzufuhr vermindert werden könnte, ohne dass klinische Erscheinungen von Skorbut auftraten. Die Reihe wurde am 7.3. 1938 begonnen. Das letzte Tier wurde am 21.12. 1939 getötet. Das mittlere Gewicht der Tiere zu Beginn der Serie war 322 g. Die Tiere erhielten zunächst zwei Wochen lang eine hohe Dosis C-Vitamin: 3 mg je Tag. Hierauf wurde die Dosis jeden dritten Tag um 0,1 mg vermindert, so dass sie nach 69 Tagen nur noch 0,6 mg je Tier und Tag betrug. Während dieser ganzen Zeit reagierten die Tiere völlig normal und nahmen an Gewicht zu, ausgenommen zwei: Nr. 7 und 8. Danach bekamen sie 5 Monate 0,6 mg täglich. Auch während dieser Zeit nahm das Gewicht in befriedigender Weise zu, ausser bei den eben erwähnten zwei Tieren sowie bei Nr. 3, welches nach reichlich 2 Monaten mit 0,6 mg an doppelseitiger Bronchopneumonie ohne makroskopische Zeichen von Skorbut einging. Nr. 2 wies, unmittelbar bevor seine Dosis auf 0,6 mg herabgegangen war, Empfindlichkeit an den Hinterbeinen auf, war aber schon nach ca. 2 Wochen wiederhergestellt. Nr. 5 zeigte an demselben Tage, an dem die Dosis auf 0,6 mg gesenkt wurde, Empfindlichkeit des rechten Hinterbeines, war aber nach ca. 5 Wochen wieder symptomfrei. Tier Nr. 13 bekam nach ca. 4monatiger Zufuhr von 0,6 mg eine akute Luftwegsinfektion. Nach dieser Infektion langsame Gewichtsabnahme und plötzlicher Tod, nachdem es 5 Monate 0,6 mg und dann 20 Tage 0,5 mg erhalten hatte. Dieses Tier wies im Verlauf des Versuchs niemals irgendwelche Zeichen von Skorbut auf, und auch die Obduktion ergab keine Anhaltspunkte hierfür. Nr. 7 starb nach ca. 4 Monaten mit 0,6 mg, gleichfalls ohne Skorbutzeichen. Auch bei der Obduktion waren keinerlei sichere makroskopische Zeichen von Skorbut zu bemerken. Über die Ursache der ungenügenden Gewichtszunahme konnte keine Klarheit gewonnen werden. Da der grösste Teil der Tiere anscheinend normal auf 0,6 mg reagierte, wurde die Dosis weiterhin auf 0,5 mg je Tag herabgesetzt. Während dieser Periode starben 4 Tiere, nämlich die bereits erwähnten Nr. 13 und Nr. 8 sowie Nr. 4 und Nr. 14. — Für Nr. 8 ist nur hinzuzufügen, dass dieses Tier ebenso wie Nr. 7 niemals wie die übrigen an Gewicht zunahm. — Nr 8 starb nach 5 Monaten mit 0,6 mg und danach ca. $1^1/_2$ Monaten mit 0,5 mg. Bei der Obduktion fand man Auftreibung der Epiphysenfugen an der Brustplatte als einziges makroskopisches Skorbutsymptom. — Nr. 4 bekam nach ca. $1^1/_2$ Monaten

mit 0,5 mg infizierte Geschwüre an den Pfoten sowie Balanitis; nach weiteren ca. 3 Wochen trat eine akute Luftwegsinfektion hinzu, die zum Tode führte. Die Obduktion ergab als einzige Skorbutzeichen Blutungen in der Harnblase. Jedoch bestanden gleichzeitig Zeichen einer ausgesprochenen Cystitis. Als Ausdruck einer gewissen Sprödigkeit der Knochen sei erwähnt, dass die Vorderzähne abgebrochen waren. Die makroskopischen Skorbutzeichen des Tieres waren also nicht besonders ausgesprochen. — Nr. 14 begann nach nahezu 4 Monaten mit 0,5 mg an Gewicht abzunehmen, gegen das Ende rasch, und bekam Diarrhöe. Bei diesem Tier war niemals Gelenkempfindlichkeit od. dgl. als Zeichen von Skorbut zu bemerken. Die Obduktion ergab eine Pneumokokkenenterocolitis als Todesursache. Die einzigen makroskopischen Zeichen von Skorbut bei der Obduktion waren eine Andeutung von Auftreibung der Epiphysenfugen an der Brustplatte sowie eine mässige Missbildung der Zähne. Von den überlebenden Tieren hatten Nr. 6, 11 und 16 Skorbutzeichen in Form von Empfindlichkeit der Gelenke aufgewiesen, die jedoch nach längerer oder kürzerer Zeit wieder verschwand.

Nach 6monatiger Zufuhr von 0,5 mg C-Vitamin wurde die Dosis auf 0,4 mg je Tag vermindert. Das Gewicht der überlebenden Tiere betrug nun 550—750 g, was 0,0007—0,0005 mg C-Vitamin je g Tiergewicht bedeutet.

Tier Nr. 1, bei dem keine Skorbuterscheinungen aufgetreten waren, starb ca. 15 Monate nach Versuchsbeginn am 2.6. 1939 an Pneumonie, nachdem es ca. 6 Wochen 0,4 mg[1] erhalten hatte. Die Obduktion ergab keinerlei makroskopische Zeichen von Skorbut. Das Tier erreichte am 3.9. 1938 ein Gewicht von 600 g, nahm dann allmählich auf 720 g zu, wog noch am 22.5. 1939 650 g und beim Tode 520 g. Dies bedeutet, dass seine C-Vitaminzufuhr zwischen 0,0008 und 0,0005 mg je g Tiergewicht variiert hatte. — Tier Nr. 2 zeigte, wie schon bemerkt, im Frühjahr 1938 Skorbutsymptome. Seitdem war es gesund, und das Gewicht hielt sich dann über 600 g. Am 16.5. 1939 Balancestörung (Skorbutsymptom?). Der Käfiggefährte, Nr. 1, starb, wie gesagt, am 2.6. 1939 an Pneumonie. Seitdem begann auch Nr. 2 ständig an Gewicht abzunehmen und starb am 27.6. 1939, nachdem es 64 Tage 0,4 mg bekommen hatte. Das Gewicht war zu dieser Zeit auf 355 g gesunken. Bei der Obduktion konnten keine sicheren makroskopischen Skorbutzeichen festgestellt werden. Die Todesursache war Pleuritis. — Bei Tier Nr. 10 waren während der ganzen Versuchszeit keine Skorbutsymptome zu beobachten. Seit Mitte Mai 1939 wies das Tier eine allmählich zunehmende Gewichtsabnahme auf und starb am 2.7. Bei der Obduktion fand man keine sicheren makroskopischen Zeichen von Skorbut. — Tier Nr. 5 begann am 29.6. 1938, nachdem es einen Monat 0,6 mg erhalten hatte, am rechten Hinterbein empfindlich zu werden, doch trat allmählich wieder Besserung ein. Seitdem zeigte das Tier während der ganzen Versuchsperiode keine klinischen Skorbutsymptome. Am 9.7. 1939 wurde Diarrhöe festge-

[1] Das Wort C-Vitamin ist hier wie an andern Stellen hinzuzudenken.

stellt, und nach $3^1/_2$ Monaten mit 0,4 mg trat am 8.8. 1939 nach allmählich zunehmender Gewichtsabnahme der Tod ein. Das Totgewicht betrug jedoch nicht weniger als 410 g. Die Obduktion ergab als einziges Zeichen von Skorbut eine leichte Auftreibung der Epiphysenfugen an der Brustplatte. Die Todesursache war Enterocolitis.

Noch nach 6 Monaten mit 0,4 mg waren 5 Tiere am Leben, die ein mittleres Gewicht von 596 g hatten, was 0,00067 mg je g Tiergewicht und Tag bedeutet.

Nr. 11 und Nr. 15 starben am 14.12. 1939 an akuter Luftwegsinfektion nach nahezu 7 Monaten mit 0,4 mg. Nr. 11 wog beim Tode 610 g und hatte seit Januar-Februar 1939 keinerlei klinische Zeichen von Skorbut aufgewiesen. Die Obduktion ergab ausser Bronchopneumonie und Pleuritis als einziges Skorbutsymptom Reste alter Blutungen in der Muskulatur. — Nr. 15 hatte während der ganzen Versuchszeit keine Skorbuterscheinungen gezeigt und wog beim Tode 545 g. Die Todesursache war Bronchopneumonie. Als einzige Zeichen von Skorbut wurden bei der Obduktion Spuren alter Blutungen in der Muskulatur sowie ein deformiertes linkes Kniegelenk festgestellt.

Die überlebenden drei Tiere, Nr. 9, 12 und 16, wurden am 21.12. 1939 nach 7monatiger Zufuhr von 0,4 mg getötet. Von diesen hatten Nr. 9 und 12 niemals Skorbutzeichen aufgewiesen und wogen beim Tode 590 bzw. 690 g; bei der Obduktion waren keinerlei makroskopische Anzeichen von Skorbut zu bemerken. — Bei Nr. 16 hatten seit Anfang 1939 keine Skorbutsymptome bestanden, und bei der Obduktion waren keinerlei makroskopische Skorbutzeichen zu konstatieren. Dieses Tier wog, als es getötet wurde, 655 g.

Das Gesagte lässt sich folgendermassen zusammenfassen: Die Reihe umfasste 16 Tiere, zur Hälfte Männchen, zur Hälfte Weibchen. Nach Quarantäne erhielten sie eine voll ausreichende C-Vitaminzufuhr, die allmählich auf 0,6 mg je Tier und Tag herabgesetzt wurde. Während dieser Gewöhnungszeit, ca. 3 Monate, war die Gewichtszunahme durchaus befriedigend. Dann bekamen die Tiere etwa 5 Monate 0,6 mg. Auch bei dieser C-Vitaminzufuhr liess der grösste Teil der Tiere keine sicheren Skorbutsymptome erkennen. Deshalb wurde die Zufuhr auf 0,5 mg vermindert, und diese Dosis wurde ca. 6 Monate gegeben. Auch jetzt waren nur in Ausnahmefällen klinische Skorbuterscheinungen zu beobachten. Erst als die Dosis auf 0,4 mg vermindert wurde, konnte man eine allmählich zunehmende Gewichtsabnahme und einzelne Todesfälle an Infektionen konstatieren, jedoch noch immer mit nur leichten Skorbuterscheinungen von mehr chronischem Typus. Noch 20 Monate nach Beginn des Versuchs, als die Tiere ca. 7 Monate 0,4 mg je Tier bekommen hatten, waren $^5/_{16}$ der Serie am Leben. *Der allgemeine Eindruck von Reihe 1 war, dass 0,4 mg die Mindestdosis ist, bei der man erwarten kann, dass in künftigen Reihen die Versuchstiere am Leben bleiben können, während die Kontrolltiere an Skorbut sterben.*

Tierreihe 2. Nr. 17—32. 25.3. 1938—9.5. 1939. Diese Reihe war ursprünglich als Kontrollreihe für Serie 1 bestimmt und verlief gleichzeitig mit dieser. Die C-Vitaminzufuhr betrug erst 2 Wochen lang 3 mg je Tag und wurde dann direkt auf 0,8 mg täglich herabgesetzt. Es zeigte sich indes, dass 0,8 mg eine zu hohe Dosis war, als dass klinische Skorbutzeichen hätten auftreten können. Die Gewichtszunahme schritt auch normal fort. Nachdem die Tiere $5^1/_2$ Monate 0,8 mg erhalten hatten, ohne dass irgendwelche klinische Skorbuterscheinungen aufgetreten waren, wurde die C-Vitaminzufuhr ziemlich rasch auf 0,4 mg je Tier und Tag vermindert. Vor dieser Herabsetzung der Dosis betrug das mittlere Gewicht 600 g, was eine durchschnittliche C-Vitaminzufuhr von nur 0,00066 mg je g Tiergewicht und Tag bedeutet. Die Folge war, dass die Gewichtskurve schon nach ca. 2 Wochen bei der Mehrzahl der Tiere sinkende Tendenz zu zeigen begann. Bei 7 der Tiere ging die Gewichtsabnahme weiter, und diese starben binnen 100 Tagen bei dieser niedrigen Dosis. Ausgesprochene Skorbutsymptome bestanden jedoch bei der Sektion nicht. Von den überlebenden 8 Tieren starb eines nach reichlich 7 Monaten mit 0,4 mg nach allmählich zunehmender Gewichtsabnahme. Die Obduktion ergab angedeutete Auftreibungen der Epiphysenfugen der Brustplatte und ausserdem eine bedeutende Missbildung der Zähne des Unterkiefers, die das Kauen stark gehindert hatte. *Die übrigen 7 Tiere wurden nach reichlich $7^1/_2$ monatiger Zufuhr von 0,4 mg getötet.* Von diesen wiesen 4 keine sicheren makroskopischen Skorbutzeichen auf (Nr. 17, 20, 22 und 29). Nr. 18, 19 und 28 zeigten nur eine leichte Auftreibung einiger Epiphysenfugen der Brustplatte.

Aus den Reihen 1 und 2 scheint hervorzugehen, dass sich Meerschweinchen mit einem Anfangsgewicht von 300—400 g bei einer Dosis von 0,8 mg je Tag normal entwickeln, ohne dass klinische Skorbuterscheinungen auftreten. Wird die C-Vitaminzufuhr langsam auf 0,6—0,5 mg vermindert, so bleibt das Gewicht gut, und man kann auch hier in der Regel keine merklichen Skorbutsymptome beobachten.

Wenn die C-Vitaminzufuhr auf 0,4 mg je Tier herabgesetzt wird, Reihe 1 und 2, tritt eine Gewichtsabnahme hervor, welche möglicherweise in Reihe 1, der ursprünglichen Gewöhnungsreihe, etwas weniger ausgesprochen ist als in Reihe 2. Die C-Vitaminzufuhr beträgt bei einem Gewicht von 600 g und bei 0,4 mg je Tier nur 0,00066 mg je g Tiergewicht, was offenbar trotz der Gewöhnung in diesen beiden Reihen unter der untersten Toleranzgrenze dieser Tiere liegt. Jedoch waren die skorbutischen Veränderungen, die makroskopisch bei der Obduktion konstatiert werden konnten, sowohl in Reihe 1 als in Reihe 2 auffallend klein. Einen Beweis für die Bedeutung der Gewöhnung liefern diese Reihen nicht, sondern geben nur einen Fingerzeig für die Ausführung künftiger Versuchsreihen.

Reihe 3. Nr. 33—38. Die Serie umfasste nur 6 Tiere und ist durchaus eine Normalreihe, welche zeigen sollte, wie die Tiere auf die skorbutogene Kost bei voll ausreichender Zufuhr von C-Vitamin reagierten. Sie erhielten erst vom 25.3. bis zum 5.7. 1938 3 mg je Tag. Hierauf wurde die Dosis auf 1 mg täglich vermindert. Diese Dosis bekamen die Tiere 183 Tage, worauf sie getötet wurden. Eines derselben starb schon am 18.4. an einem Tumor. Bei der Obduktion der übrigen fanden sich, wie erwartet, makroskopisch keinerlei Zeichen von Skorbut. Das Schlachtgewicht variierte zwischen 555 und 680 g.

Reihe 4. Nr. 39—40. Diese Serie bezweckte in erster Linie eine Kontrolle der skorbutogenen Kost. Die Tiere erhielten einige Tage 3 mg und dann ausschliesslich Grundkost und Wasser. Das eine Tier starb bei dieser C-vitaminfreien Kost nach 28 Tagen, das andere nach 33. Beide zeigten das klassische Bild eines akuten Skorbuts mit hochgradiger Inanition, Blutungen in Muskulatur und Harnblase, Auftreibung der Epiphysenfugen der Brustplatte, Lockerung der Zähne usw.

Reihe 5, Nr. 41—56. Die Serie umfasste 16 Tiere. Das mittlere Gewicht bei Beginn des Versuchs war 371 g. Nach kürzerer Zeit mit freier Kost wurden die Tiere direkt auf 0,6 mg je Tier gesetzt, hierauf ca. $2^1/_2$ Monate auf 0,5 mg und schliesslich auf 0,4 mg.

Die Resultate dieser Reihe wurden durch hinzutretende Infektion beeinflusst. Als Todesursache wurde unter anderm konstatiert: Pneumonie, Peritonitis, Tbc. pulm., Abszess, Pleuritis, Pericarditis usw. Als Beispiel sei angeführt, dass schon, als die Dosis 0,6 mg betrug, 6 Tiere an Infektionen starben, wobei man nur in einem dieser Fälle bei der Obduktion makroskopische Zeichen von Skorbut feststellen konnte, nämlich bei Nr. 51, wo man zu bemerken glaubte, dass die Vorderzähne etwas lockerer sassen als normaliter.

Wegen der zahlreichen Infektionen in dieser Versuchsreihe erscheinen die hier gewonnenen Resultate nicht geeignet, um die Bedeutung der Gewöhnung für den C-Vitaminbedarf beurteilen zu können. Dagegen gibt die Serie gewisse wertvolle Fingerzeige für die Gestaltung der späteren Versuchsreihen. Insbesondere zeigt sie die Wichtigkeit sorgsamster Pflege zwecks möglichster Verhütung von Infektionen.

Reihe 6, Nr. 57—60. In erster Linie wegen der nicht ganz befriedigenden Ergebnisse der vorhergehenden Reihen wurde Reihe 6 begonnen. Diese umfasste nur 4 Tiere, Nr. 57—60, deren Anfangsgewicht nicht 400 g überstieg (345, 360, 360 bzw. 400 g). Nr. 57 und 58 wurden direkt auf 0,4 mg gesetzt und starben beide nach 78 Tagen an Skorbut mit Inanition. Das makroskopische Skorbutbild war jedoch nicht so ausgesprochen wie das, welches man bei dem akuten Skorbut zu sehen pflegt, wenn ein Tier auf ganz C-vitaminfreie Kost gesetzt wird. Abgesehen von

der typischen Gewichtsabnahme, trat bei Nr. 57 nach 68 Tagen mit 0,4 mg Empfindlichkeit der Hinterbeine auf. — Bei Nr. 58 war dies schon nach 45 Tagen der Fall. Die Obduktion ergab bei Nr. 57 ausgesprochene Blutungen in der Oberschenkelmuskulatur, aber sonst keine sicheren makroskopischen Skorbutzeichen. Bei Nr. 58 konstatierte man grosse Blutungen im vorderen Teil des Körpers, aufgetriebene Epiphysenfugen an der Brustplatte sowie gelockerte Zähne. — Nr. 59 und 60 wurden 5 Tage lang auf 0,7 mg, 5 Tage auf 0,6, 5 Tage auf 0,5 und dann auf 0,4 mg gesetzt.

Wie zu erwarten, trat bei den Tieren während dieser kurzen Zeit keine merkliche Gewöhnung ein. — Nr. 59 begann schon nach 33 Tagen mit 0,4 mg Gelenkempfindlichkeit zu zeigen, Nr. 60 nach 30 Tagen. Nr. 59 starb nach 69tägiger und Nr. 60 nach 56tägiger Zufuhr von 0,4 mg. Die Obduktion ergab bei Nr. 59 als makroskopisches Zeichen von Skorbut nur einige punktförmige Blutungen in der Harnblase, Auftreibung der Epiphysenfuge der Brustplatte und gelockerte Zähne. — Nr. 60 wies bei der Obduktion keine sicheren makroskopischen Skorbuterscheinungen auf. Die ständig zunehmende und parallel mit den übrigen Tieren der Reihe verlaufende Gewichtsabnahme sowie die schon nach 30 Tagen eintretende Gelenkempfindlichkeit beweisen indes, dass die Diagnose Skorbut ausser allem Zweifel steht. Eine Pneumonie bewirkte jedoch, dass der Tod nicht an Skorbut erfolgte. Gleichwohl ist es bemerkenswert, dass in allen diesen 4 Fällen die makroskopischen Skorbutsymptome, abgesehen von der Gewichtsabnahme, so auffallend unbedeutend waren. Bei einem Vergleich der Resultate dieser Reihe mit denen in Reihe 1 und 2 erschien es beachtenswert, dass die Tiere von Reihe 6 so rasch Mangelerscheinungen aufwiesen, um so mehr, als diese Tiere infolge ihres geringeren Gewichts verhältnismässig mehr C-Vitamin erhielten. Die Tiere in Reihe 5 wogen, als sie auf 0,4 mg gekommen waren, nicht weniger als 640 g durchschnittlich, was 0,00062 mg je g Tiergewicht bedeutet. Die entsprechenden Ziffern für Reihe 6 sind 404 g bzw. 0,00099 mg je g Tiergewicht, also ein keineswegs unwesentlicher Unterschied. Wenn ein Tier von 640 g Gewicht 0,00099 mg je g Körpergewicht bekommt, wie die Tiere in Reihe 5, so ist dies nicht weniger als 0,63 mg, eine Menge, bei welcher der grösste Teil von Reihe 1 und 2 offenbar lange Zeit leben konnte, ohne klinische Skorbutsymptome zu zeigen. Dies schien möglicherweise dafür zu sprechen, dass ein junges, in vollem Wachstum begriffenes Tier proportional mehr braucht als eines, das ein reiferes Stadium erreicht hat. Ein sicherer Schluss in dieser Beziehung liess sich jedoch nicht ziehen, und da der Beweis erst in einem späteren Stadium der Untersuchungen geführt werden konnte, kam die individuelle Dosierung nicht vor Reihe 15 zur Anwendung.

Reihe 7, Nr. 61—79. Diese Serie war anfangs als eine Versuchsreihe gedacht. Die Tiere hatten bei Beginn des Versuchs ein mittleres Gewicht

von 443 g, so dass eine C-Vitaminzufuhr von 0,5 mg je Tier 0,00113 mg je g Körpergewicht entsprach. Bei diesem Durchschnittsgewicht konnte man erwarten, dass die Tiere eine Grösse erreicht hatten, bei welcher der Mehrbedarf des jungen Stadiums aufgehört hatte, und dass sie sich bei dieser Dosis entwickeln könnten, ohne dass klinische Skorbutsymptome auftreten würden. Es zeigte sich auch, dass die Tiere im grossen und ganzen normal zunahmen, abgesehen von einigen, welche von akuten Infektionen befallen wurden.

Während der Zeit von ca. $5^1/_2$ Monaten, in der die Tiere 0,5 mg erhielten, zeigten nur 4 von ihnen beginnende Skorbuterscheinungen (66, 72, 73 und 79). Als man die C-Vitaminzufuhr dann auf 0,4 mg verminderte, betrug das mittlere Gewicht der Reihe nicht weniger als 567 g, so dass 0,4 mg je Tier 0,00071 mg je g Körpergewicht entsprechen. Infolge von Infektionen waren schon, bevor die C-Vitamindosis auf 0,4 mg herabgesetzt wurde, nicht weniger als 8 Tiere gestorben, davon 2 an Tuberkulose (Nr. 61, 69, 65, 79, 64, 74, 68 und 70). Von diesen 8 Tieren wies kein einziges sichere makroskopische Skorbutveränderungen bei der Obduktion auf. — Die Tiere, welche während der Zeit zugrunde gingen, als sie 0,4 mg bekamen (Nr. 67, 72, 63, 66, 62, 76, 77, 78, 71, 73[1] und 75[1]), starben nach 21, 46, 48, 61, 74, 121, 237, 251, 521 bzw. 517 Tagen. Bei allen diesen Tieren ergab die Obduktion leichtere Skorbutveränderungen. Die Infektionen, welche während der Zeit eintraten, als die Dosis 0,5 mg betrug, wirkten natürlich sehr ungünstig auf die Möglichkeit, aus dieser Reihe Schlüsse in bezug auf die Bedeutung der Gewöhnung zu ziehen. Die Resultate scheinen jedoch dafür zu sprechen, dass man auch bei einigermassen ausgewachsenen Tieren und selbst bei einer recht hochgradigen Gewöhnung Anlass hat, bei einer C-Vitaminzufuhr von 0,4 mg je Tier und Tag makroskopisch wahrnehmbare Skorbuterscheinungen zu erwarten. Da die skorbutischen Veränderungen in den hier beschriebenen Fällen nicht besonders ausgesprochen waren, ist es indes wahrscheinlich, dass man bei einer individuellen Dosierung von C-Vitamin durch das Gewöhnungsverfahren zu einer Versuchsanordnung gelangen kann, bei der die Tiere der Versuchsreihen *am Leben bleiben*, wenn sie auch infolge der geringen C-Vitamindosierung gewisse leichtere makroskopische Skorbutsymptome aufweisen werden, während die Tiere der Kontrollreihen zugrunde gehen.

Die Tiere Nr. 73 und 75 sowie Nr. 43 und 56 von Reihe 5 sind von besonderem Interesse. Diese Tiere wurden nicht getötet, sondern bei einer Dosis von 0,4 mg am Leben gelassen. Die leichten Skorbuterscheinungen, welche im Verlauf der Serie in Form von Gelenkempfindlichkeit auftraten, gingen ziemlich rasch zurück, und die Tiere verhielten sich anscheinend völlig normal. Nach 512 Tagen mit dieser schwachen

[1] Siehe nächsten Absatz.

Dosis und zu einem Zeitpunkt, als sämtliche 4 Tiere anscheinend völlig gesund waren, wurde die C-Vitaminzufuhr ganz eingestellt. Schon nach 1—2 Tagen war eine rasche Verschlechterung zu beobachten. Das Gewicht der Tiere nahm merklich ab. *Nr. 75 starb nach 7 Tagen, Nr. 56 nach 8 Tagen und Nr. 43 sowie Nr. 73 nach 9 Tagen.* Bei der Obduktion fand man folgendes: Nr. 43: Gewicht 460 g, gutes Fettpolster. In der Harnblase einige punktförmige Blutungen, Zähne etwas gelockert, sonst keine makroskopischen Zeichen von Skorbut. Die Nebennieren dieses Tieres hatten das phantastische Gewicht von 1007 mg, die linke wog 539 mg, die rechte 468 mg. Dies bedeutet ein Nebennierengewicht von 219 mg im Verhältnis zu 100 g Totgewicht des Tieres. — Nr. 56: Mässige Abmagerung, Blutungen in der Muskulatur um das rechte Knie, sonst keine sicheren makroskopischen Zeichen von Skorbut. — Nr. 73: Totgewicht 420 g, makroskopische diffuse Blutungen hier und da in der Muskulatur und auch in der Harnblase, Kniegelenke deformiert, die Zähne sitzen etwas locker, im übrigen keine makroskopischen Skorbutzeichen. Nebennierengewicht 749 mg, links 428, rechts 321 mg. — Nr. 75: Zähne etwas gelockert, sonst keine sicheren makroskopischen Skorbuterscheinungen.

Wäre das Material grösser gewesen, so hätte man natürlich nur bei der Hälfte die C-Vitaminzufuhr eingestellt und die übrigen getötet. Obduktionsergebnisse und nachfolgende pathologisch-anatomische Untersuchung sämtlicher Tiere hätten dann weitgehendere Schlüsse gestattet. Aber auch jetzt kann man gewisse Folgerungen ziehen.

Dass sämtliche Tiere, nachdem sie vorher anscheinend völlig gesund gewesen waren, innerhalb weniger Tage manifeste Skorbutsymptome zeigten, erscheint schwer erklärlich. Drei dieser 4 Tiere hatten vorher im Verlauf des Versuchs Skorbutsymptome aufgewiesen (Nr. 43, 73 und 75). Trotz der geringen C-Vitaminzufuhr hatten sich die Tiere befriedigend entwickelt. Als sie nun, nachdem sie nahezu $1^1/_2$ Jahre die schwache C-Vitamindosis erhalten hatten, auf C-vitaminfreie Kost gesetzt wurden, starben, wie bemerkt, alle binnen 9 Tagen.

Nach Wachholders Theorie soll akuter C-Vitaminmangel bei Meerschweinchen das Vermögen zur Ausnutzung des im Körper vorhandenen C-Vitamins steigern und ihnen ausserdem die Fähigkeit zu C-Vitaminsynthese verleihen. Wenn man schon bei dem akuten Mangel diese beiden Formen von Gegenregulation konstatieren kann, so müsste man erwarten, dass dies in noch höherem Grade bei dem chronischen Mangelzustand der Fall ist. Dass dies nicht unbedingt zutrifft, dürften diese Tiere in gewisser Weise zeigen.

Stellt man bei einem Tier, welches bereits vorher alle Fähigkeiten seines Körpers zur »Gegenregulation» mobilisiert hat und das unter bestimmten äusseren Verhältnissen anscheinend gut auskommen kann, plötzlich alle C-Vitaminzufuhr ein, so stirbt das Tier binnen kurzem an Skorbut.

Dass die manifesten Symptome in den oben erwähnten Fällen so

rasch auftreten, dürfte mit grosser Wahrscheinlichkeit darauf beruhen, dass während des klinisch latenten Skorbutstadiums gewisse Veränderungen in verschiedenen Organen des Körpers eingetreten sind. Der Vorteil, der durch die Gewöhnung entsteht, scheint also von begrenztem Wert zu sein, wenn der C-Vitaminstandard plötzlich noch mehr sinkt, sei es dadurch, dass, wie früher bemerkt, die Möglichkeit, das zur Verfügung stehende C-Vitamin auszunutzen, z. B. durch eine chronische Enterocolitis eingeschränkt wird, oder dadurch, dass der Verbrauch infolge gewisser Fieberkrankheiten zunimmt, oder endlich durch eine Kombination von zwei oder allen diesen Ursachen.

Reihe 8, Nr. 80—105, Versuchsreihe. Nach Quarantäne erhielten die Tiere vom 20.2. bis zum 22.4. 1939 0,6 mg; vom 23.4. bis zum 20.6. 0,5 mg und seit dem 21.6. 1939 0,4 mg. — Das Anfangsgewicht betrug in den meisten Fällen 350—450 g. Unmittelbar nach Beginn der Versuche starben 4 Tiere (Nr. 80, 90, 94 und 105) an akuten Infektionen, ohne dass klinische Skorbutzeichen aufgetreten waren. Als die C-Vitamindosis nach 2monatiger Zufuhr von 0,5 mg auf 0,4 mg herabgesetzt wurde, hatten die Tiere ein mittleres Gewicht von nicht weniger als 542 g, was eine C-Vitaminzufuhr von nur 0,00074 mg je Körpergewicht bedeutet. Von den Versuchstieren, die auf 0,4 mg kamen, starb Nr. 83 nach 37 Tagen mit dieser Dosis an akuter Infektion (Tbc?), ohne dass im Verlauf des Versuchs klinische Symptome oder bei der Obduktion makroskopische Zeichen von Skorbut zu beobachten waren. — Nr. 91 starb nach 39tägiger Zufuhr von 0,4 mg. Sichere klinische Symptome von Skorbut hatten bei diesem Tier nicht bestanden. Im letzten Monat war jedoch eine allmählich zunehmende Abmagerung zu bemerken und in den letzten zwei Wochen Diarrhöe. Bei der Obduktion fand man eine leichte Braunfärbung der Muskulatur um das rechte Knie als Reste alter Blutungen und eine leichte Auftreibung an einer Rippenepiphyse, aber sonst keine Zeichen von Skorbut. Das Colon war stark aufgetrieben und mit flüssigen Scybala als Zeichen von Colitis gefüllt. — Nr. 92 starb nach 47tägiger Zufuhr von 0,4 mg nach allmählich zunehmender Gewichtsabnahme, die im Zusammenhang mit einer Enterocolitis begann. Im letzten Monat bestand eine gewisse Schwierigkeit beim Kauen, und die Zähne schienen etwas locker zu sitzen. Bei der Obduktion fand man, dass die Zähne etwas gelockert waren, aber sonst keine Skorbuterscheinungen. Etwas vermehrte Injektion in den Därmen als Symptom von Colitis.

Nr. 81 und 86 starben nach 72 bzw. 73 Tagen mit 0,4 mg. Nr. 81 hatte keine Skorbutzeichen während der Versuchszeit aufgewiesen. Nr. 86 begann dagegen schon, als die Dosis 0,5 mg betrug, am rechten Hinterbein empfindlich zu werden. Beide nahmen allmählich an Gewicht ab. Die Obduktion ergab bei Nr. 81 als Zeichen von Skorbut bedeutende

Auftreibungen der Epiphysenfugen der Brustplatte und Blutungen in der Harnblase. Bei Nr. 86 konstatierte man ältere Blutungen um die Kniegelenke, welche deformiert waren, einige Auftreibung der Epiphysenfugen der Brustplatte und etwas gelockerte Zähne. In beiden Fällen zeigte ein erweitertes Colon mit flüssigem Inhalt, dass eine chronische Enterocolitis vorgelegen hatte.

Ausser den schon erwähnten Tieren starben folgende gegen Ende der Versuchsperiode: Nr. 101, 85, 97, 89, 104, 98, 103 und 99 nach 85, 88, 98, 109, 112, 146, 162 bzw. 167 Tagen mit 0,4 mg je Tag. — Von diesen zeigten Nr. 85, 89, 07, 101 sowie 104 ausgesprochenere Skorbuterscheinungen bei den Obduktionen, während Nr. 98, 99 und 103, welche, wie oben bemerkt, 146, 167 bzw. 162 Tage am Leben blieben, nur unbedeutende Symptome aufwiesen, die im wesentlichen von solcher Art waren, dass man nach den makroskopischen Bildern hätte sagen mögen, es handle sich hier nur um Reste eines durchgemachten Skorbuts. Die übrigen Tiere (Nr. 82, 84, 87, 88, 93, 95, 96, 100 und 102) wurden nach 180tägiger Zufuhr von 0,4 mg getötet.

Bei 4 von diesen, Nr. 84, 93, 96 und 102, waren im Verlauf des Versuchs Skorbuterscheinungen in Form von Gelenkempfindlichkeit beobachtet worden. Bei den übrigen dagegen hatte man keinerlei Skorbutzeichen bemerken können. Die Obduktion ergab unbedeutende makroskopische Anzeichen von Skorbut, meist von chronischem Typus: Braunfärbung der Muskulatur als Folge von Blutungen, chronische Gelenkveränderungen usw. In 3 Fällen, Nr. 88, 95 und 100, bestanden jedoch keinerlei makroskopische Skorbutsymptome. In einem dieser letzteren Fälle, Nr. 100, wog das Meerschweinchen nicht weniger als 730 g, was eine Zufuhr von nur 0,00055 mg je g Tiergewicht bedeutet. — Bei einem Tier von 400 g würde eine solche Dosierung nicht mehr als 0,22 mg je Tag entsprechen.

Reihe 9, Nr. 106—130, Kontrollreihe zu Reihe 8. Zwei der Tiere starben kurze Zeit nach Beginn der Versuche und wurden deshalb ausgeschlossen. Infolge eines bedauerlichen Versehens bekamen die Tiere, gerade als sie, nach den Gewichtskurven und dem Allgemeinzustand zu urteilen, auf dem Wege zu einem sicheren Skorbut waren, 7 Tage lang eine doppelte Dosis oder 0,8 mg je Tier und Tag. Nicht weniger als 11 der 23 Tiere hatten schon damals begonnen, völlig deutliche Skorbuterscheinungen aufzuweisen. — Seitdem die Tiere die erhöhte Ascorbinsäuredosis bekamen, veränderte sich die Lage gänzlich. Man versuchte, dies dadurch zu kompensieren, dass man während der entsprechenden Zeit $^1/_2$ Dosis, d. h. 0,2 mg, gab. Die Wirkung hiervon lässt sich schwer beurteilen. Das Endresultat war indes, dass sämtliche Tiere ausgesprochenen Skorbut zeigten, ausser zwei (Nr. 117 und 126), welch letztere nach 271 bzw. 123 Tagen mit der niedrigen C-Vitamindosis starben. Wegen des Versehens bei der Dosierung des C-Vitamins dürfte sich indes

kein sicherer Vergleich zwischen den Tieren von Reihe 8 und denen von Reihe 9 anstellen lassen. In Reihe 9 scheint jedoch eine gesteigerte Skorbutfrequenz vorgelegen zu haben.

Reihe 10, Nr. 131—155. Wegen des oben erwähnten Versehens wurde Reihe 10 als neue Kontrollreihe zu Reihe 8 begonnen. Das mittlere Gewicht der Tiere betrug bei Beginn des Versuchs 385 g. Nach Quarantäne wurden sie am 22.5. 1939 direkt auf 0,4 mg gesetzt. Nach 106 Tagen mit dieser Dosis waren nicht weniger als 17 an Skorbut mit Inanition gestorben. Unter diesen 17 bestand nur bei 2 gleichzeitig eine akute Infektion als beitragende Todesursache, nämlich bei Nr. 141 und 144. — Von den übrigen 8 Tieren starben Nr. 139, 147, 140, 132, 137 und 138 nach 129, 133, 138, 158, 169 bzw. 169 Tagen. Alle diese Tiere litten wie die vorhergehenden an chronischem Skorbut mit Inanition; 3 (Nr. 132, 137 und 140) ausserdem an komplizierenden Infektionen — Nr. 132 an Peritonitis, Nr. 137 an Enterocolitis und Nr. 140 an Pneumonie. Zwei Meerschweinchen blieben am Leben und wurden am 21.12. 1939 getötet, nachdem sie 7 Monate lang 0,4 mg erhalten hatten (Nr. 131 und 150). — Nr. 131 hatte früher Skorbuterscheinungen in Form empfindlicher Gelenke aufgewiesen. Die Obduktion ergab mässige Skorbutveränderungen von chronischem Typus. — Nr. 150 zeigte schon nach ca. 3wöchiger Zufuhr von 0,4 mg Skorbutsymptome in Gestalt empfindlicher Gelenke, die durch Deformation und Ankylose die Bewegungsfähigkeit sehr stark erschwerten. Bei der Obduktion wurden im übrigen leichtere Erscheinungen von chronischem Skorbut konstatiert.

Bei einem Vergleich zwischen Reihe 8 und ihrer Kontrollreihe 10 findet man, dass die Tiere von Reihe 8, als sie auf 0,4 mg kamen, ein mittleres Gewicht von nicht weniger als 542 g hatten, was eine C-Vitaminzufuhr von nur 0,00074 mg je g Körpergewicht bedeutete. Die Kontrollreihe dagegen hatte zu dem entsprechenden Zeitpunkt ein Durchschnittsgewicht von bloss 385,4 g, so dass die durchschnittliche Dosis nicht weniger als 0,0010 mg je g Körpergewicht betrug.

Das Anfangsgewicht der einzelnen Tiere von Reihe 10 schwankt zwischen 295 und 505 g, so dass also die Zufuhr in der Reihe zwischen 0,00135 und 0,00079 mg je g Körpergewicht variiert.

In diesen Reihen, 8 bzw. 10, ist die Dosis »konstant», im Endstadium 0,4 mg je Tier und Tag, aber infolge der grossen Gewichtsdifferenz ist sie doch zu Anfang von Reihe 10 für die kleineren Tiere proportional höher als für die grösseren. Von den 25 Tieren der Reihe 10 wogen 10 zu Anfang der Serie 400 g und mehr. Der Rest wog weniger als 400 g. Das mittlere Gewicht der 10 grösseren Tiere war 450,5 g, das der übrigen nur 342 g. Falls die C-Vitamindosis je g Tiergewicht für alle Meerschweinchen der Serie gleich gewesen wäre, hätte man erwarten können, dass die kleineren Tiere bedeutend früher gestorben sein würden als die grösseren.

Hier findet man dagegen keinen sicheren Unterschied, indem die ersteren durchschnittlich 101, die letzteren 103,4 Tage lebten. Hieraus scheint man den Schluss ziehen zu dürfen, dass der Unterschied in der Zufuhr je g Tiergewicht zum grossen Teil durch die verschiedene Grösse der Tiere kompensiert worden ist. Daher kann man sich fragen, ob nicht die Tiere der Kontrollreihe hierdurch günstiger gestellt worden sind als die von Reihe 8. Nach dem obigen Gedankengang dürfte deshalb kein Hindernis bestehen, die beiden Reihen zu vergleichen.

Von den 25 Tieren der Reihe 10 starben sämtliche ausser 2 nach durchschnittlich 102,2 Tagen und wiesen bei der Obduktion völlig deutliche makroskopische Zeichen von Skorbut auf. Auch bei den 2 überlebenden bestanden bei der Obduktion sichere makroskopische Skorbutsymptome, so dass also alle Tiere der Reihe nachweislich Skorbut hatten. — Von den 26 Tieren der Reihe 8 starben 4, bevor sie auf 0,4 mg gekommen waren, und werden deshalb bei den Berechnungen nicht berücksichtigt. 13 Tiere gingen im Verlauf des Versuchs nach durchschnittlich 95 Tagen zugrunde, 9 blieben am Leben und wurden nach 180tägiger Zufuhr von 0,4 mg getötet. Als nun diese 9 Tiere geschlachtet und obduziert wurden, konnte man nur bei 3 sichere Skorbutsymptome feststellen. Bei 2 lagen verdächtige Erscheinungen vor, aber bei den übrigen 4 waren keine makroskopischen Skorbutzeichen zu entdecken (Nr. 88, 95, 100 und 102). Derselbe negative Obduktionsbefund ergab sich bei Nr. 83 und 92. In Reihe 8 blieben also 9 von 22 Tieren oder 41 ± 10 % am Leben und in Reihe 10 nur 2 von 25, d. h. 8 ± 5 %. Die Differenz ist nahezu sichergestellt, nämlich 33 ± 12 %.

Im Hinblick auf das, was oben über das verschiedene Gewicht der Tiere gesagt wurde, erscheint es indes nicht berechtigt, den Schluss zu ziehen, dass die so gut wie sichergestellte Differenz ausschliesslich auf der Gewöhnung beruht. Indes scheint Reihe 8 doch für die Annahme zu sprechen, dass die Gewöhnung für den C-Vitaminbedarf von Bedeutung ist.

Reihe 11, Nr. 156—180, Versuchsreihe. Die Tiere erhielten nach Quarantäne vom 24.2. bis zum 22.4. 0,6 mg, vom 23.4. bis zum 25.6. 0,5 mg und dann 0,4 mg. Diese Reihe weicht von den vorigen vor allem darin ab, dass das Tiergewicht höher gewählt wurde. Das mittlere Gewicht betrug, als die Tiere auf 0,6 mg gesetzt wurden, nicht weniger als 528 g; als die C-Vitamindosis auf 0,5 mg herabgesetzt wurde, 625 g, und endlich 656 g, als man die Zufuhr auf 0,4 mg verminderte, was eine Zufuhr je g Körpergewicht von 0,00113, 0,00080 bzw. 0,00061 mg bedeutet.

Nach den Gewichtskurven und dem Allgemeinzustand zu urteilen, reagierten die Tiere trotz des hohen Gewichts während der Zeit, als sie 0,6 mg bekamen, völlig normal. Nach Senkung der C-Vitaminzufuhr auf 0,5 mg war die Gewichtskurve flacher, aber im übrigen konnte man keine sicheren Zeichen von beginnendem Skorbut beobachten. Nach

Herabsetzung der Dosis auf 0,4 mg begann sich nach ca. 2 Monaten eine leicht sinkende Tendenz der Gewichtskurve bemerkbar zu machen. Von 10 Tieren, welche binnen 4 Monaten nach der Senkung auf 0,4 mg starben, wiesen 4 weder während der Versuchszeit noch bei der Obduktion makroskopische Zeichen von Skorbut auf. Bei 6 der genannten 10 Tiere bestand Missbildung der Zähne, die in 4 dieser 6 Fälle das Kauen stark erschwerte. Weitere 3 Tiere starben vor dem Ende der Versuchsperiode. Bei einem von diesen, Nr. 176, hatte man während der ganzen Versuchszeit keine Skorbuterscheinungen bemerken können. Bei der Obduktion fand man eine mässige Menge älterer Blutungen um die Kniegelenke in Form von Braunfärbung der Muskulatur. Eine gewisse Missbildung der Zähne lag auch hier vor. Die 2 übrigen Tiere, Nr. 162 und 165, hatten leichtere Skorbutveränderungen in Gestalt empfindlicher Gelenke gezeigt. Bei Nr. 162 ergab die Obduktion ältere und frischere Blutungen sowie deformierte Kniegelenke und eine bedeutende Zahnanomalie, die das Kauen stark gehindert hatte. Auch bei Nr. 165 bestand eine bedeutende Deformierung der Kniegelenke.

12 Meerschweinchen waren noch am Leben, als die Versuchsreihe abgeschlossen wurde, nachdem die Tiere 161 Tage 0,4 mg bekommen hatten. Das mittlere Gewicht war damals 504 g. Insgesamt hatten 8 dieser Tiere während der Versuchszeit keine Skorbutzeichen in Form empfindlicher Gelenke aufgewiesen. Bei den getöteten 12 Tieren fanden sich deutliche makroskopische Skorbutsymptome nur in 2 Fällen (Nr. 156 und 166), in 5 der Fälle leichtere Erscheinungen und in 5 keine sicheren makroskopischen Skorbutveränderungen. — Die bei Reihe 11 gemachten Erfahrungen werden im Zusammenhang mit Reihe 12 besprochen.

Reihe 12, Nr. 181—202, Kontrollreihe zu Reihe 11. Diese Tiere wurden nach Quarantäne direkt auf 0,4 mg gesetzt. Das Durchschnittsgewicht war damals 505 g, was 0,00079 mg je g Körpergewicht bedeutet, gegenüber 0,00061 in der Versuchsreihe. Nach 4 Monaten waren nur 5 Tiere gestorben (Nr. 190, 196, 197, 198 und 199). Alle diese 5 Tiere hatten bei Lebzeiten völlig deutliche Skorbutsymptome gezeigt, und auch bei der Obduktion wurden makroskopische Skorbutveränderungen in Gestalt von Blutungen, Epiphysenauftreibungen usw. festgestellt.

Nach 161tägiger Zufuhr von 0,4 mg waren weitere 4 Tiere gestorben (Nr. 183, 189, 195 und 202). Auch bei allen diesen ergab die Obduktion völlig deutliche makroskopische Skorbutveränderungen. — Kurze Zeit vor dem Ende des Versuchs starb noch ein Tier, Nr. 187, nach allmählich zunehmender Gewichtsabnahme. Es war während des Versuchs am rechten Knie empfindlich gewesen, welches auch leicht deformiert war. Bei der Obduktion fand man im übrigen kleinere Blutungen und eine leichte Auftreibung der Epiphysenfugen der Brustplatte usw. als Zeichen von Skorbut. — Das mittlere Gewicht der 12 überlebenden Tiere

betrug, als sie nach 207tägiger Zufuhr von 0,4 mg getötet wurden, 475 g, was eine Dosis von 0,00084 mg je g Körpergewicht bedeutet. Bei allen ergab die Obduktion makroskopische Skorbutveränderungen.

Eine Stütze für die Annahme, dass die Gewöhnung für den C-Vitaminbedarf eine Rolle spielt, liefern Reihe 11 und 12 nicht, jedenfalls nicht, wenn man an die Mortalität denkt. Beide Reihen weichen von den vorhergehenden darin ab, dass das mittlere Gewicht, als die Tiere auf 0,4 mg gesetzt wurden, hoch war: für Reihe 11 nicht weniger als 656 g und für Reihe 12 505 g. Allerdings bedeutet dies eine geringe Zufuhr C-Vitamin je g Tiergewicht, aber dies scheint doch nicht die oben angenommene Tatsache aufzuwiegen, dass jüngere, in kräftigem Wachstum begriffene Tiere proportional eine grössere Menge C-Vitamin brauchen, um am Leben bleiben zu können. Dies zeigt weiterhin, wie wichtig es ist, dass man in den einzelnen Reihen Versuchstiere wählt, die in dem entsprechenden Zeitpunkt des Versuchs möglichst dasselbe Gewicht haben.

Obgleich Reihe 11 und 12 nicht die Richtigkeit der Theorie von der Bedeutung der Gewöhnung beweisen, kann man doch daran erinnern, dass die Kontrollreihe 12 stärker ausgesprochene Skorbutsymptome aufwies als die Versuchsreihe 11. Von den 12 überlebenden Tieren der Reihe 11 zeigten bloss 2 auffallendere Skorbuterscheinungen. Bei 5 bestanden leichtere Veränderungen und bei 5 überhaupt keine makroskopischen Skorbutsymptome. Die nach 207 Tagen noch lebenden 12 Tiere in Reihe 12 wiesen sämtlich bei der Obduktion völlig deutliche makroskopische Skorbuterscheinungen auf.

Der Unterschied im C-Vitaminbedarf bei Tieren verschiedener Grösse.

Um den Unterschied im C-Vitaminbedarf bei Tieren verschiedener Grösse zu beweisen, will ich die Resultate von Reihe 10 und 12 miteinander vergleichen. In beiden Fällen handelt es sich um eine Kontrollreihe, in der die vorher befriedigende C-Vitaminzufuhr plötzlich auf die subnormale Dosis von 0,4 mg je Tier und Tag herabgesetzt wurde. In beiden Reihen wurden die Tiere nach dem Ende der Quarantänezeit direkt auf 0,4 mg gesetzt. In Reihe 10 hatten sie damals ein mittleres Gewicht von nur 385 g. In Reihe 12 dagegen betrug das Durchschnittsgewicht 505 g. Für Reihe 10 bedeutet dies 0,0010 mg und für Reihe 12 nur 0,00079 mg je g Körpergewicht.

In Reihe 10 starben 23 Tiere von 25 binnen 170 Tagen mit 0,4 mg oder 92 $\pm$ 5 %, in Reihe 12 dagegen in derselben Zeit und bei der gleichen C-Vitaminzufuhr nur 9 von 22 Tieren, d. h. 41 $\pm$ 10 %. Der Unterschied ist statistisch sichergestellt und beträgt 51 $\pm$ 12 %. *Junge, im Wachstum begriffene Tiere brauchen also proportional mehr C-Vitamin im Verhältnis zu ihrem Gewicht als andere, die einen höheren Wachstumsgrad erreicht haben.* Siehe Diagramm 2 und 3, Tab. 17 und 18.

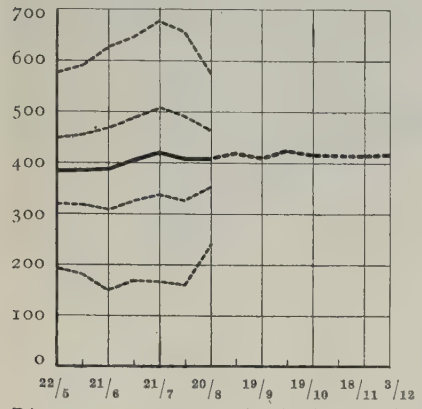

Diagramm 2. Beobachtungszeit.

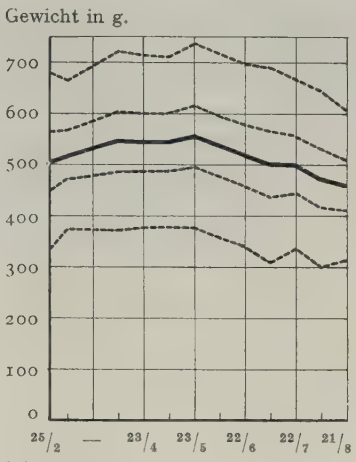

Diagramm 3. Beobachtungszeit.

Diagramm 2. Mittleres Gewicht der Meerschweinchen.
Beobachtungszeit: jeden 15. Tag nach Beginn des Versuchs. — Reihe 10: Tiere Nr. 131–155. — Ausgezogene und teilweise gestrichelte Linie = Mittelwerte. — Die oberhalb und unterhalb befindlichen gestrichelten Linien geben den Abstand 1 σ und 3 σ vom Mittelwert an.

Diagramm 3. Mittleres Gewicht der Meerschweinchen.
Beobachtungszeit: ca. jeden 15. Tag nach Beginn des Versuches. — Reihe 12: Tiere Nr. 181–202. — Ausgezogene Linie = Mittelwerte. — Die oberhalb und unterhalb befindlichen gestrichelten Linien geben den Abstand 1 σ und 3 σ vom Mittelwert an.

Tabelle 17. *Reihe 10. Tiere Nr. 131—155. Mittleres Gewicht der Meerschweinchen (in g) während der Wachstumszeit (Gewicht jeden 15. Tag, gerechnet vom Beginn des Versuchs). Die Tiere stehen nur bis zum 12. Tage vor ihrem Tode in der Tabelle.*

M ± ε (M) = Arithmetisches Mittel ± mittlerer Fehler. σ = Standarddeviation.

Datum	Anzahl	M ± ε (M)	σ
22/5	25	385,60 ± 12,81	64,05
6/6	25	387,20 ± 13,65	68,25
21/6	24	390,00 ± 16,17	79,24
6/7	21	409,29 ± 17,31	79,31
21/7	17	423,24 ± 20,64	85,11
5/8	15	410,67 ± 21,34	82,63
20/8	11	410,45 ± 16,86	55,92
4/9	8	420,00	.
19/9	8	412,50	.
4/10	5	428,00	.
19/10	5	418,00	.
3/11	2	417,50	.
18/11	2	417,50	.
3/12	2	420,00	.

Tabelle 18. *Reihe 12. Tiere Nr. 181—202. Mittleres Gewicht der Meerschweinchen (in g) während der Wachstumszeit (Gewicht ca. jeden 15. Tag, gerechnet vom Beginn des Versuchs). Die Tiere stehen nur bis zum 12. Tage vor ihrem Tode in der Tabelle.*

M ± ε (M) = Arithmetisches Mittel ± mittlerer Fehler. σ = Standarddeviation.

Datum	Anzahl	M ± ε (M)	σ
1 Mon. $^{25}/_{2}$	22	507,59 ± 12,30	57,69
$^{5}/_{3}$	22	519,77 ± 10,34	48,51
$^{5}/_{4}$	22	547,05 ± 12,44	58,34
$^{23}/_{4}$	22	546,36 ± 12,01	56,32
$^{8}/_{5}$	21	546,67 ± 12,18	55,82
$^{23}/_{5}$	17	557,94 ± 14,49	59,74
$^{7}/_{6}$	17	540,00 ± 14,50	59,79
$^{22}/_{6}$	15	521,00 ± 15,28	59,17
$^{7}/_{7}$	15	504,00 ± 16,42	63,59
$^{22}/_{7}$	13	504,23 ± 15,27	55,07
$^{6}/_{8}$	13	475,38 ± 15,89	57,28
$^{21}/_{8}$	12	462,08 ± 14,08	48,78

Dieser grössere Bedarf jüngerer Tiere gibt die Erklärung für gewisse oben mitgeteilte Resultate. In Reihe 6 z. B. starben sämtliche 4 Tiere der Reihe binnen 78 Tagen. Das Anfangsgewicht dieser 4 Tiere war 345, 360, 430 bzw. 435 g, was bei einer C-Vitaminzufuhr von 0,4 mg 0,0011, 0,0011, 0,00090 bzw. 0,00090 mg je g Tiergewicht bedeutet. Aber 0,0011 mg je g Tiergewicht sind für ein Tier von 600 g nicht weniger als 0,66 mg, eine Dosis, bei der ein solches Tier mit oder ohne Gewöhnung leben kann, ohne irgendwelche makroskopische Skorbutsymptome aufzuweisen. Dies geht unter anderm aus Reihe 1 und 2 hervor.

Reihe 15, Nr. 255—306, Versuchsreihe.[1] Ebenso wie frühere Serien bestand auch diese Reihe je zur Hälfte aus Männchen und Weibchen. In den bisher beschriebenen Reihen erhielten die Tiere eine bestimmte Menge Ascorbinsäure je Tier, ohne Rücksicht darauf, ob ihr Gewicht zugenommen oder abgenommen hatte.

Durch Vergleich von Reihe 10 und 12 ist die oben ausgesprochene Vermutung bewiesen worden, dass der C-Vitaminbedarf in der Weise vom Körpergewicht abhängig ist, dass junge, in kräftigem Wachstum befindliche Tiere eine im Verhältnis zum Körpergewicht grössere Menge C-Vitamin brauchen als andere, die einen höheren Reifegrad erlangt haben. Die Bedeutung der Gewichtskurve als diagnostisches Hilfsmittel bei Meerschweinchenversuchen kann kaum überschätzt werden. Eines der ersten Zeichen eines beginnenden Skorbutes wird häufig auf

[1] Reihe 13, Nr. 203—228, sowie ihre Kontrollreihe, Serie 14, Nr. 229—254, konnten wegen Militärdienstes nicht zu Ende geführt werden.

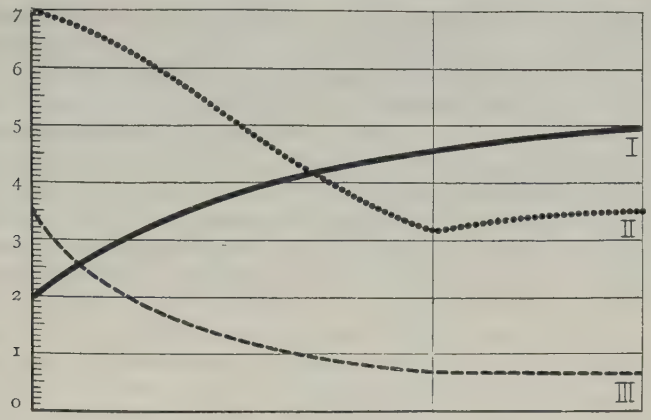

Diagramm 4. Gewicht und Ascorbinsäurezufuhr der Tiere von Reihe 15. I = Tiergewicht in 100 g. II = Ascorbinsäure in 0,1 mg. III = Ascorbinsäure in 0,1 mg je 100 g Tiergewicht.

diese Weise entdeckt. Oft lange vor beispielsweise einer beginnenden Gelenkempfindlichkeit kann man beobachten, dass die Gewichtskurve flacher wird und mehr als normaliter von Tag zu Tag variiert, um allmählich sinkende Tendenz zu zeigen.

Wegen des oben erwähnten Mehrbedarfs junger Tiere wurde beschlossen, die C-Vitaminzufuhr in dieser Reihe nach einer gleitenden Skala vorzunehmen. Siehe Diagramm 4 und Tab. 19.

Eine Erfahrung, die ich bei früheren Reihen gemacht zu haben glaubte, war, dass ein Tier, wenn es infolge von C-Vitaminmangel rasch an Gewicht abzunehmen begann, meist rettungslos verloren war. Daher konnte man es für wahrscheinlich halten, dass eine gleitende Skala der C-Vitaminzufuhr während der Wachstumszeit der Tiere die Möglichkeit schaffen würde, eine grössere Anzahl bis zu der Gewichtsgrenze hinaufzubringen, bei der man erwarten konnte, dass die Tiere einen so hohen Grad von Wachstumsreife erreicht haben würden, dass sie mit gewisser Wahrscheinlichkeit bei einer geringen C-Vitaminzufuhr am Leben bleiben könnten. Diese Grenze wird hier die *limitierte Gewichtsgrenze* genannt. Erst wenn die Tiere dieses Gewicht erreicht haben, endet die Gewöhnungsperiode, und der eigentliche *Versuch* beginnt.

Durch die gleitende Skala der C-Vitaminzufuhr bis zu der limitierten Gewichtsgrenze wird nicht selten die Gewöhnungsperiode recht erheblich verlängert. Wahrscheinlich dürfte diese Methode auch wirksam dazu beitragen, dass die Tiere während der Gewöhnungsperiode einen hohen Grad von Gewöhnung erreichen und infolgedessen leichter während des Versuchs selbst am Leben bleiben können, während die Tiere der Kontrollreihe, die auf eine mehr schockartige Weise auf dieselbe schwache C-Vitamindosis gesetzt werden, an Skorbut sterben.

Auf Grund von Erfahrungen bei früheren Reihen, in erster Linie Reihe 8, wurde beschlossen, als Grenze für das Gewicht, bei dem die C-Vitaminzufuhr in der Gewöhnungsreihe ein Minimum erreichen sollte, auf 460 g anzusetzen. Gleichfalls mit Rücksicht auf die Ergebnisse früherer Reihen wurde die untere Grenze der C-Vitamindosierung auf 0,00070 mg je g Tiergewicht festgesetzt. Dies bedeutete, dass ein Tier von 460 g Gewicht 0,322 mg erhielt. Wenn ein Tier von 200 g Gewicht 0,7 mg bekommt, entspricht dies nicht weniger als 0,0035 mg je g Tiergewicht, was als eine ausreichende Dosis angesehen wurde, damit das Tier sich ohne merklichere klinische Zeichen von C-Vitaminmangel entwickeln könnte. Die C-Vitaminzufuhr wurde dann allmählich, gerechnet in mg je g Tiergewicht, herabgesetzt, während das Tier an Gewicht zunahm. Wenn das Tier aus dem einen oder anderen Grunde wieder abnahm, z. B. infolge einer akuten Infektion od. dgl., wurde die C-Vitaminzufuhr wieder nach der Dosierungstabelle erhöht. Siehe Tab. 19. Nachdem das Tier ein Gewicht von 460 g erreicht hatte, wurde die Zufuhr konstant, d. h. 0,00070 mg je g Tiergewicht. Die Gewöhnungskurve gibt eine C-Vitaminzufuhr an, bei der die Gefahr, dass Skorbutsymptome auftreten, um so grösser wird, je mehr sich das Gewicht des Tieres 460 g nähert.

Tabelle 19. *Die Ascorbinsäurezufuhr bei den Tieren von Reihe 15.*

Gewicht in g	Ascorbinsäure in mg je Tier	mg Ascorbinsäure je 100 g Tiergewicht	Gewicht in g	Ascorbinsäure in mg je Tier	mg Ascorbinsäure je 100 g Tiergewicht
200	0,70	0,35	410	0,45	0,11
210	0,69	0,33	420	0,42	0,10
220	0,69	0,31	430	0,40	0,09
230	0,69	0,30	440	0,37	0,08
240	0,69	0,29	450	0,34	0,08
250	0,68	0,27	460	0,32	0,07
260	0,67	0,26	470	0,33	0,07
270	0,67	0,25	480	0,34	0,07
280	0,66	0,24	490	0,34	0,07
290	0,65	0,22	500	0,35	0,07
300	0,64	0,21	510	0,36	0,07
310	0,63	0,20	520	0,36	0,07
320	0,62	0,19	530	0,37	0,07
330	0,60	0,18	540	0,38	0,07
340	0,58	0,17	550	0,39	0,07
350	0,57	0,16	560	0,39	0,07
360	0,55	0,15	570	0,40	0,07
370	0,53	0,14	580	0,41	0,07
380	0,52	0,14	590	0,41	0,07
390	0,49	0,13	600	0,42	0,07
400	0,47	0,12			

Da eine Versuchsanordnung gewählt wurde, bei der die Mortalität über die Bedeutung der Gewöhnung für den C-Vitaminbedarf entscheiden sollte, so musste die untere Grenze der C-Vitaminzufuhr so niedrig gezogen werden, dass die Mehrzahl der Tiere der Kontrollreihe mit grosser Wahrscheinlichkeit innerhalb angemessener Zeit nach Beginn des Versuches sterben würde. Diese geringe C-Vitaminzufuhr hat aber zur Folge, dass nicht alle Tiere der Versuchsreihe während der Gewöhnungsperiode die limitierte Gewichtsgrenze erreichen und dass mit grösster Wahrscheinlichkeit auch sämtliche Tiere der Versuchsreihe schon während dieser Gewöhnungsperiode einen gewissen Grad von Skorbut bekommen.

Wenn der eigentliche Versuch beginnt, d. h. wenn die Tiere 460 g erreichen, sind offenbar die Kontrolltiere wesentlich günstiger gestellt als die Versuchstiere, und dies muss die Nachteile aufwiegen, welche darin liegen, dass nicht alle Tiere der Versuchsreihe das Gewicht von 460 g erreichen und also nicht bei den schliesslichen Berechnungen berücksichtigt werden können.

In Reihe 15 starben Nr. 255, 304 und 305 in einem frühen Stadium an akuten Infektionen und wurden deshalb ausgeschlossen. Weitere 20 Tiere erlangten niemals das Gewicht von 460 g (Nr. 256, 262—67, 270, 274, 278, 279, 281, 283, 286, 288, 290—92, 294 und 306). Man könnte geneigt sein, hier von einer Auswahl der Tiere zu sprechen, aber ein Beweis dafür, dass gewisse Meerschweinchen der Reihe mit demselben Gewicht usw. wie die übrigen empfindlicher gegen geringe C-Vitaminzufuhr sind als die übrigen, liegt nicht vor.

Eine andere Versuchsanordnung, durch die man in besserer Weise zu dem berechneten Grad von Gewöhnung gelangen könnte, wobei die Tiere das limitierte Gewicht erreichen, ohne die Mängel dieser Methodik, aber doch unter Berücksichtigung der oben genannten Bedingungen für die C-Vitaminzufuhr, konnte ich nicht ausfindig machen. Wenn ich Gelegenheit gehabt hätte, neue Reihen zu beginnen, und dabei während der Gewöhnungsperiode den Tieren der Versuchsreihe eine etwas höhere Dosis C-Vitamin gegeben hätte, so würde die Folge gewesen sein, dass eine grössere Anzahl Tiere auf 460 g gekommen wären, aber gleichzeitig würde vermutlich der Grad der Gewöhnung ein niedrigerer gewesen sein. Hätte man gleichzeitig die untere Grenze der C-Vitaminzufuhr auf 0,00075 mg erhöht, so könnte dies bewirkt haben, dass die Tiere der Kontrollreihe nicht gestorben wären, und hierdurch wäre die ganze Versuchsanordnung mit der Mortalität als Indikator für die Bedeutung der Gewöhnung verschoben worden.

Reihe 15 umfasst hiernach folgende 29 Tiere: Nr. 257—61, 268—69, 271—73, 275—77, 280, 282, 284—85, 287, 289, 293, 295—99 und 300—03. Im Gegensatz zu Reihe 11 wurde in Reihe 15 das Anfangsgewicht so niedrig gewählt, wie es praktisch möglich war, um mit der Gewöhnung in einem möglichst frühen Stadium der Entwicklung der Tiere beginnen zu können.

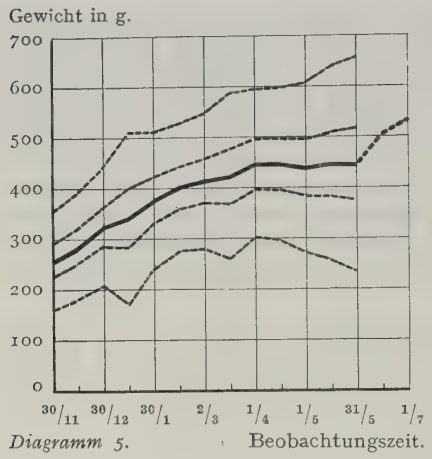

Diagramm 5.

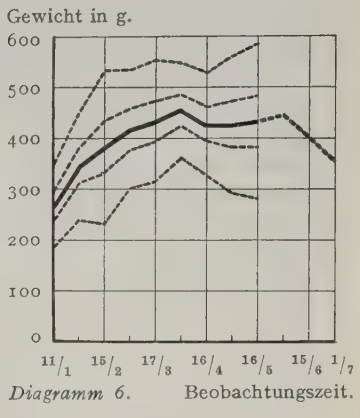

Diagramm 6.

Diagramm 5. Mittleres Gewicht der Meerschweinchen. Beobachtungszeit: jeden 15. Tag nach Beginn des Versuchs. — Reihe 15: Tiere Nr. 255–306. — Ausgezogene und teilweise gestrichelte Linie = Mittelwerte. — Die oberhalb und unterhalb befindlichen gestrichelten Linien geben den Abstand 1 σ und 3 σ vom Mittelwert an.

Diagramm 6. Mittleres Gewicht der Meerschweinchen. Beobachtungszeit: jeden 15. Tag nach Beginn des Versuchs. — Reihe 16: Tiere Nr. 307–333. — Ausgezogene und teilweise gestrichelte Linie = Mittelwerte. — Die oberhalb und unterhalb befindlichen gestrichelten Linien geben den Abstand 1 σ und 3 σ vom Mittelwert an.

Die theoretische und experimentelle Grundlage von Reihe 15 erwies sich in der Praxis im grossen und ganzen als richtig, wenn ich auch gehofft hatte, dass eine grössere Anzahl Tiere 460 g erreichen würden. — Die Gewichtszunahme in dieser Reihe erfolgt ziemlich langsam (siehe Diagramm 5 und Tab. 20), so dass die Tiere durchschnittlich erst nach 16 Wochen auf das limitierte Gewicht kommen, um dann bis gegen Ende der Versuche praktisch auf diesem Niveau stehenzubleiben.

Von sämtlichen 23 Tieren, die nicht 460 g erreichten, gingen nur 6 an akuten Infektionen zugrunde. Bei diesen 6 Fällen sind die 3 mitgerechnet, die schon zu Beginn der Versuche starben (Nr. 255, 304 und 305).

Von den Tieren, welche das Gewicht von 460 g überschritten, starben nur 3 an akuten Infektionen, nämlich Nr. 257, 258 und 280. Da die Reihe einen recht langen Zeitraum umspannt, dürfte die minimale Anzahl akuter Infektionen ihre deutliche Sprache gegenüber der von gewissen Seiten aufgestellten Behauptung reden, dass die Neigung zu solchen bei C-Vitaminmangel erhöht sei (s. o. S. 214).

Meerschweinchen sind überhaupt empfänglich für Infektionen. Epidemien entstehen leicht, weshalb man, wenn man mit Meerschweinchen

Tabelle 20. *Reihe 15. Tiere Nr. 255—306. Mittleres Gewicht der Meerschweinchen (in g) während der Wachstumszeit (Gewicht jeden 15. Tag, gerechnet vom Beginn des Versuchs). Die Tiere stehen nur bis zum 12. Tage vor ihrem Tode in der Tabelle.*

M ± ε (M) = Arithmetisches Mittel ± mittlerer Fehler. σ = Standarddeviation.

Datum	Anzahl	M ± ε (M)	σ
$^{30}/_{11}$	52	259,04 ± 4,46	32,15
$^{16}/_{12}$	50	286,60 ± 4,94	34,91
$^{30}/_{12}$	50	325,60 ± 5,47	38,65
$^{14}/_{1}$	50	342,30 ± 8,04	56,85
$^{30}/_{1}$	47	377,35 ± 6,55	44,90
$^{15}/_{2}$	47	402,45 ± 6,13	42,01
$^{2}/_{3}$	46	415,11 ± 6,50	44,09
$^{17}/_{3}$	45	424,00 ± 8,08	54,17
$^{1}/_{4}$	41	448,41 ± 7,64	48,92
$^{16}/_{4}$	38	448,95 ± 8,12	50,04
$^{1}/_{5}$	36	441,53 ± 9,28	55,66
$^{16}/_{5}$	32	447,13 ± 11,18	63,26
$^{31}/_{5}$	18	447,22 ± 16,67	70,74
$^{15}/_{6}$	6	505,83	.
$^{1}/_{7}$	2	535,00	.

als Versuchstieren arbeitet, die grösste Vorsicht beobachten muss, um solche zu vermeiden. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass derartige zufällige Epidemien eine Rolle bei Entstehung der Ansicht gespielt haben, dass C-Vitaminmangel das Auftreten von Infektionen begünstigt. Die umfassenden und langen Meerschweinchenversuche ergeben nichts dafür, dass ein C-Vitamindefizit irgendwie zu den bei Meerschweinchen gewöhnlich vorkommenden Infektionen prädisponiert.

Eine der gewöhnlichsten Skorbuterscheinungen ist, wie oben bemerkt, die Gelenkempfindlichkeit. Für Reihe 15 war erwartet, dass sich bei der grossen Mehrzahl der Tiere schon in einem ziemlich frühen Stadium Skorbut durch beginnendes Hinken bemerkbar machen würde. Von den 29 Tieren, die auf 460 g Gewicht kamen, zeigten jedoch nur 16 dieses Symptom. In 9 dieser Fälle geschah dies während der Gewöhnungsperiode. Bei 13 Tieren waren also während des ganzen Versuchs keine Zeichen von Gelenkempfindlichkeit zu beobachten. Von den 23 Tieren, die nicht 460 g erreichten, wiesen nur 8 Zeichen von Gelenkempfindlichkeit auf. Die übrigen 15 bewegten sich die ganze Zeit über unbehindert.

Reihe 16, Nr. 307—333, Kontrollreihe zu Reihe 15. Die Tiere erhielten Grundkost + Kohlrüben + 0,8 mg Ascorbinsäure, bis sie das limitierte Gewicht von 460 g erlangt hatten. Dann wurden die Kohlrüben weggelassen und die C-Vitaminzufuhr direkt auf 0,00070 mg je g Körpergewicht herabgesetzt. *Es ist zu bemerken, dass die Tiere in Reihe 15 erst nach 16 Wochen 460 g erreichten, in Reihe 16 dagegen schon nach 11 Wochen,*

Tabelle 21. *Reihe 16. Tiere Nr. 307—333. Mittleres Gewicht der Meerschweinchen (in g) während der Wachstumszeit (Gewicht jeden 15. Tag, gerechnet vom Beginn des Versuchs). Die Tiere stehen nur bis zum 12. Tage vor ihrem Tode in der Tabelle.*

M ± ε (M) = Arithmetisches Mittel ± mittlerer Fehler. σ = Standarddeviation.

Datum	Anzahl	M ± ε (M)	σ
$^{11}/_{1}$	27	266,30 ± 5,17	26,88
$^{31}/_{1}$	27	345,19 ± 6,70	34,79
$^{15}/_{2}$	27	382,78 ± 9,72	50,50
$^{2}/_{3}$	26	418,27 ± 7,65	39,01
$^{17}/_{3}$	24	434,58 ± 8,05	39,45
$^{1}/_{4}$	22	455,91 ± 6,57	30,81
$^{16}/_{4}$	18	428,06 ± 7,77	32,95
$^{1}/_{5}$	14	427,50 ± 12,00	44,88
$^{16}/_{5}$	11	434,09 ± 15,27	50,64
$^{31}/_{5}$	8	448,75	.
$^{15}/_{6}$	5	404,00	.
$^{1}/_{7}$	5	355,00	.

also in einer um 5 Wochen kürzeren Zeit. Siehe Diagramm 6 und Tabelle 21. Der oben erwähnte Unterschied im Wachstum zwischen der Versuchsreihe und der Kontrollreihe ist ein in gewissem Grade vieldeutiges Problem. Eine Kontrolle der Kalorienzufuhr fand nicht statt. Dass aber die Tiere der Kontrollreihe mehr gefressen hätten als die der Versuchsreihe, war jedenfalls im Verlauf des Versuchs nicht zu bemerken. Hamne (1941) konstatierte, dass Meerschweinchen mit subchronischem Skorbut weniger an Gewicht zunehmen »bzw. mehr an Gewicht verlieren als entsprechende Kontrolltiere». Gleichzeitig fand er, dass der Stoffwechsel dieser Tiere erhöht war und dass die histologischen Bilder der Thyreoidea Zeichen von Hyperaktivität aufwiesen. — Fast ausnahmslos nahmen die Kontrolltiere, als sie auf die niedrige Dosis gesetzt wurden, sofort an Gewicht ab, um dann nach vorübergehender Besserung sämtlich, meist nach einer neuen raschen Verschlechterung, an Skorbut zu sterben.

Reihe 16 gibt ein deutliches Bild von der beinahe schockartigen Wirkung, welche eine rasche und bedeutende Verminderung der C-Vitaminzufuhr auf die Tiere hatte. Zwei Meerschweinchen (Nr. 332 und 333) starben an akuten Infektionen, bevor sie auf 460 g gekommen waren, und ein Tier, Nr. 307, nach nur 11 Tagen mit 0,00070 mg, gleichfalls an akuter Infektion. Diese drei Tiere wurden nicht in die Reihe aufgenommen. Während des Versuchs selbst gingen nur 4 Tiere an akuten Infektionen zugrunde, alle binnen 40 Tagen nach Beginn des Versuchs (Nr. 314, 321, 330 und 331 nach 40, 30, 27 bzw. 36 Tagen). Bei 3 von diesen, nämlich Nr. 314, 321 und 331, waren keine makroskopischen Skorbutzeichen zu konstatieren. 21 Tiere starben nach durchschnittlich 81 Tagen, und von diesen wiesen 19 ausgesprochene Skorbuterscheinungen auf. Bei

den meisten Tieren war die Diagnose chronischer Skorbut mit Inanition. Zwei dieser 21 Tiere starben nach 27 bzw. 34 Tagen mit der schwachen C-Vitamindosis (Nr. 330 bzw. 313) und zeigten nur leichtere skorbutische Veränderungen, was ja erklärlich ist, da sie nur so kurze Zeit die C-vitaminarme Kost erhalten hatten.

Wenn man konsequent mit der Anzahl gestorbener Tiere rechnet, ohne auf Infektionen Rücksicht zu nehmen oder darauf, ob bei der Obduktion makroskopische Symptome von Skorbut festgestellt wurden, so findet man eine durchschnittliche Lebenslänge der 24 Tiere der Reihe von nur 75,5 Tagen.

Reihe 15 umfasste 29 Tiere. Von diesen lebten bei Abschluss der Reihe noch 21, welche getötet wurden. Die Anzahl Tage, während welcher diese Tiere bis dahin die geringe C-Vitamindosis bekommen hatten, schwankte zwischen 89 und 150 Tagen und betrug durchschnittlich 101,4 Tage. Reihe 16 umfasste 24 Tiere, von denen acht 89 Tage mit 0,00070 mg je g Körpergewicht überlebten. In Reihe 15 blieben also 72 ± 8 % und in Reihe 16 nur 33 ± 10 % am Leben. Die Differenz ist 39 ± 13 % und also statistisch sichergestellt.

In den Reihen war es nicht selten, dass ein Tier im Verlauf des Versuchs klinische Skorbuterscheinungen aufwies, die allmählich zurückgingen, und bei der Obduktion konnten in gewissen dieser Fälle keinerlei makroskopische Skorbutzeichen konstatiert werden.

Den Skorbuterscheinungen bei Tieren, die in Reihe 15 oder 16 binnen 89 Tagen an Infektion starben, kann man deshalb kaum entscheidende Bedeutung dafür beimessen, ob das Tier bei der statistischen Berechnung zu berücksichtigen ist oder nicht. In Reihe 15 starben 3 Tiere an Infektionen (Nr. 257, 258 und 280 nach 65, 16 bzw. 45 Tagen mit 0,00070 mg). Rechnet man diese Tiere mit, so würde Reihe 15 24 überlebende von 29 enthalten.

In Reihe 16 starben Nr. 314, 321, 330 und 331 an Infektionen nach 40, 30, 27 bzw. 56 Tagen. Diese Reihe würde nach derselben Berechnungsart 12 überlebende Tiere von 24 umfassen. Bei der statistischen Bearbeitung findet man nun, dass nach dieser Berechnung in Reihe 15 83 ± 7 % und in Reihe 16 50 ± 10 % am Leben blieben. Die Differenz ist in diesem Fall wahrscheinlich, nämlich 33 ± 12 %.

Reihe 17, Tiere *Nr. 334—335*. Diese Versuche wurden nur gemacht, um nochmals die skorbutogenen Eigenschaften der Basalkost zu kontrollieren. Das Anfangsgewicht betrug 310 bzw. 330 g. Die Tiere starben nach 22 bzw. 27 Tagen mit klassischen Skorbutsymptomen.

Reihe 18, Tiere *Nr. 336—343*, Normaltiere. Diese Tiere bekamen Grundkost + 0,7 mg Ascorbinsäure und während der letzten 14 Tage ausserdem einen Zusatz von Grünfutter. Das Anfangsgewicht betrug 210—300 g, das mittlere Gewicht 251 g. Sie nahmen befriedigend zu und hatten schon nach ca. einem Monat das limitierte Gewicht von 460 g erreicht. Bei der Obduktion konnten keinerlei makroskopische Zeichen von Skorbut festgestellt werden. In 2 der Fälle (Nr. 336 und 339) wurden Zahnschnitte gemacht. Diese zeigten im coronaren Drittel Pulpaknochen, im übrigen keine Skorbutzeichen.

Kap. 7. Skorbutveränderungen bei Meerschweinchen mit chronischem C-Vitaminmangel.

Die bisher ausgeführten Meerschweinchenversuche waren in der Regel von kurzer Dauer, weshalb die dabei auftretenden pathologisch-anatomischen Veränderungen in der Hauptsache von mehr akuter Natur waren als bei den Tieren meiner Untersuchungsreihen.

Für Fälle von akutem Skorbut sind vor allem die *Blutungen* charakteristisch. Bei chronischem Skorbut ist dies nicht der Fall. Oft ist hier eine Braunfärbung der Muskulatur an den Prädilektionsstellen der Blutungen das einzige makroskopische Zeichen, dass eine gewisse Blutungstendenz besteht (Tiere Nr. 91, 101, 109, 258 usw.). — In gewissen Fällen fehlen makroskopisch alle Anzeichen von Blutungen (Tiere Nr. 44, 47, 50, 95, 98 usw.).

Eine *Auftreibung der Knorpel-Knochen-Grenze* an der Brustplatte ist bisher in der Literatur als ein regelmässig vorkommendes Symptom bei Skorbut angesehen worden. Dies dürfte in allen Fällen von akutem Skorbut zutreffen. Bei der chronischen Form ist diese Erscheinung jedoch weniger ausgesprochen und keineswegs immer vorhanden.

Bei einem Vergleich von Reihe 15 — Gewöhnungsreihe — mit Reihe 16 — Kontrollreihe — ergibt sich die nachstehende Zusammenstellung (Bezeichnung der Veränderungen: 0 = keine Auftreibung makroskopisch sichtbar, + = mässige Auftreibung vereinzelter Fugen, + + = mässige Auftreibung einiger Fugen, + + + = bedeutende Auftreibung der Epiphysenfugen, ? = zweifelhafter Fall):

	0	+	+ +	+ + +	?	
Reihe 15	12	12	3	1	1	Anzahl Tiere 29
Reihe 16	4	2	8	10	0	Anzahl Tiere 24

Zum Vergleich sei bemerkt, dass in Reihe 17, die der Kontrolle der skorbutogenen Kost diente und 2 Tiere mit akutem Skorbut umfasste, welche nach 22 bzw. 27 Tagen starben, im ersteren Fall + + + und im letzteren + + festgestellt wurde.

In Reihe 15, wo es sich um ausgesprochene chronische Skorbutveränderungen handelt, weisen also 12 von 29 Tieren (41 ± 9 %) keine makroskopischen Auftreibungen der Epiphysenfugen der Brustplatte auf. In Reihe 16, wo die Veränderungen zwar chronischer Art, aber im wesentlichen niedrigeren Grades sind als in Reihe 15, lassen von 24 Tieren bloss 4 (17 ± 8 %) solche makroskopische Auftreibungen vermissen. Die Differenz beträgt jedoch nur 25 ± 12 % und ist also nicht sichergestellt.

Hochgradige Veränderungen (bezeichnet mit + + +) liegen in Reihe 15 nur bei 1 Tier von 29 vor (3 ± 3 %), in Reihe 16 dagegen bei nicht

weniger als 10 von 24 Tieren (42 ± 10 %). Die Differenz ist hier sichergestellt: 38 ± 11 %.

Aus Obigem geht hervor:

1. Bei akutem Skorbut sind die Epiphysenauftreibungen eine regelmässig wiederkehrende Erscheinung.

2. Bei chronischem Skorbut ist es keineswegs ungewöhnlich, dass makroskopisch wahrnehmbare Epiphysenauftreibungen an der Brustplatte ganz fehlen.

3. In den Fällen von ausgesprochenem chronischen Skorbut, wo sich Auftreibungen der Epiphysenfugen der Brustplatte finden, sind diese doch meist von geringerer Grösse als in Fällen mit weniger ausgeprägtem chronischen Skorbut.

Ein anderes Symptom, welches oft beschrieben wird, ist die *Gelenkempfindlichkeit*, die in chronischen Skorbutfällen rasch vorübergehen und deshalb leicht übersehen werden kann. In andern Fällen bleiben die Beschwerden lange bestehen, manchmal bis zum Tode an Skorbut. Es ist auffallend, dass sich diese Gelenkempfindlichkeit sehr oft an den Hinterbeinen findet.

Bei Ausführung der Untersuchungsreihen konnte wiederholt konstatiert werden, dass ein Tier plötzlich — z. B. bei einer raschen Bewegung — stark empfindlich in einem Kniegelenk wurde und durch anhaltendes Schreien Schmerz bekundete. Örtlich sieht man dann eine Anschwellung, die sicher auf einer Blutung beruht. Eine Untersuchung, ob diese Blutung intra- oder extraarticular war, wurde nicht ausgeführt. Eine Punktion od. dgl. wurde nicht vorgenommen. Das Tier, welches sich bis dahin völlig normal bewegt hatte, begann dann stillzusitzen, frass weniger und magerte schnell ab. In mehreren dieser Fälle schritt die Gewichtsabnahme fort, und das Tier starb an Skorbut. In anderen Fällen dagegen nahm nach 1—2 Wochen die Schwellung ab, und die Empfindlichkeit verschwand, worauf das Tier wieder begann, sich durchaus normal zu bewegen. Zuweilen folgte auf die akuten Erscheinungen eine chronische Missbildung und Steifheit des Gelenks.

Bei der Obduktion solcher Tiere fand sich im letzteren Fall *ein mehr oder minder stark deformiertes Gelenk, eine Art Arthritis deformans, zuweilen eine vollständige Ankylose.*

Beschreibungen solcher Gelenkveränderungen kommen, wie schon bemerkt, äusserst spärlich in der Literatur vor (Mouriquand, 1937; Race, 1937).

Dass sich diese schweren Veränderungen oft an den Kniegelenken finden, beruht meiner Ansicht nach auf der Belastung. Die nähere Erforschung dieser chronischen Gelenkveränderungen, des histologischen Bildes usw. liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit und muss fortgesetzten Untersuchungen vorbehalten bleiben. Da aber die ganze Anlage der hier beschriebenen Tierversuche gerade zur Entstehung solcher chronischen Gelenkveränderungen zu prädisponieren scheint, erschien es

angebracht, schon in diesem Zusammenhang auf ihr Vorkommen in dem vorliegenden Tiermaterial hinzuweisen. Ob die Gelenkveränderungen direkt oder nur indirekt durch den C-Vitaminmangel bedingt sind, müssen künftige Untersuchungen ergeben. Die makroskopischen Gelenkveränderungen scheinen jedoch nicht einmal bei langanhaltenden C-Vitaminmangelzuständen die Regel zu sein. Möglich ist es natürlich, dass man bei einer histologischen Prüfung des Materials Veränderungen finden wird, die infolge ihrer geringen Grösse bei der makroskopischen Untersuchung nicht entdeckt werden konnten.

In den Fällen, wo die akuten Gelenkbeschwerden nicht ausheilen, sondern in eine chronische Gelenkveränderung übergehen, beobachtet man nicht selten eine Veränderung der Beweglichkeit der Tiere, und zwar eher einen stossartigen Bewegungstypus als eine Verlangsamung.

Die inneren Organe, welche bei Meerschweinchen mit Skorbut unter anderm das Interesse auf sich ziehen, sind Leber, Nebennieren und in gewissem Grade auch die Milz. Bei Tieren, deren C-Vitaminzufuhr längere Zeit knapp war und die schliesslich an Skorbut starben, fällt auf, dass der allgemeinen Atrophie, welcher die Tiere im Ganzen anheimfallen, nicht immer dieselbe auffallende Atrophie der genannten Organe — Leber, Nebennieren und Milz — entspricht. Die Folge hiervon ist, dass diese nicht selten durch ihre Grösse in Erstaunen setzen und in gewissen Fällen von chronischem Skorbut sogar wesentlich grösser sind, als es bei Meerschweinchen als normal angesehen werden kann; besonders gilt dies für die Nebennieren.

Wegen der erwähnten allgemeinen Atrophie des Tieres hat man es für natürlich gehalten, bei Beurteilung makroskopischer skorbutischer Organveränderungen das *Gewicht gewisser Organe* in Prozenten des Körpergewichts anzugeben (Höjer, Hou).

Das mittlere Gewicht der normalen Meerschweinchenleber (von 9 Tieren) gibt Höjer (1924) zu 5,8 % des Körpergewichts an. Dieser Wert stimmt ziemlich gut mit dem mittleren Gewicht der Leber in Reihe 18 überein, welches (bei 8 Tieren) 5,7 % betrug. Bei Skorbuttieren fand Höjer ein mittleres Gewicht von nur 4,9 % (aber hier bloss von 3 Tieren).

Da es auch von Interesse erschien, wie sich die Organgewichte bei Tieren mit hochgradigem bzw. schwachem chronischen Skorbut und bei solchen mit hohem bzw. niedrigem Körpergewicht verhalten, wurde das Material in 5 Gruppen, I—V, eingeteilt. Siehe Tab. 22.

Um einen objektiven Ausdruck dafür zu erhalten, was als hohes bzw. niedriges Körpergewicht zu betrachten sei, wurde das Mediangewicht berechnet, welches, wie sich ergab, um 400 g lag. Das mittlere Gewicht der Tiere mit einem Gewicht, das den Medianwert überstieg, war 442,5 g (26 Tiere; bei der Berechnung ist ein Tier nicht berücksichtigt, welches 730 g wog). Das mittlere Gewicht der Tiere mit geringem Körpergewicht war 285,0 g (31 Tiere). (Wenn nichts anderes

Tabelle 22. *Tiere, die lange Zeit eine geringe C-Vitaminzufuhr erhielten. Einteilung in Gruppen nach dem Skorbutgrad und dem Totgewicht. Niedriges Totgewicht < 400 g. Hohes Totgewicht > 400 g.*

$M \pm \varepsilon(M)$ = arithmetisches Mittel ± mittlerer Fehler, n = Anzahl Tiere.

Organ	Niedriger Skorbutgrad, ohne Rücksicht auf das Körpergewicht = Gruppe I		Hoher Skorbutgrad, ohne Rücksicht auf das Körpergewicht — Gruppe II		Niedriger Skorbutgrad, hohes Körpergewicht — Gruppe III		Niedriger Skorbutgrad, niedriges Körpergewicht — Gruppe IV		Hoher Skorbutgrad, niedriges Körpergewicht = Gruppe V	
	n	$M \pm \varepsilon(M)$	n	$M \pm \varepsilon(M)$	n	$M \pm \varepsilon(M)$	n	$M \pm \varepsilon(M)$	n	$M \pm \varepsilon(M)$
Leber in g[1]	27	30 ± 2	31	19 ± 1	14	40 (± 3)	13	20 (± 1)	30	18 ± 1
» » » je 100 g Totgewicht[2]	27	6,6 ± 0,3	31	6,3 ± 0,3	14	7,2 (± 0,4)	13	5,9 (± 0,3)	30	6,3 ± 0,3
Rechte + linke Nebenniere in mg[1]	27	517 ± 28	30	495 ± 25	14	488 (± 39)	13	529 (± 40)	29	499 ± 26
» + » » » » je 100 g Totgewicht[2]	27	128 ± 11	30	172 ± 9	14	91 (± 10)	13	167 (± 15)	29	174 ± 9
Milz in mg[1]	27	895	31	650	14	1,104	11	672	30	640
» » » je 100 g Totgewicht[2]	27	199	31	223	14	201	11	207	30	223

[1] Absolutes Gewicht = Gewicht des Organs in g.
[2] Relatives Gewicht = Gewicht des Organs je 100 g Totgewicht des Tieres.

gesagt ist, wird der Skorbutgrad auf Grund der makroskopischen Obduktionsbefunde angegeben. Absolutes Gewicht = Gewicht des Organs, relatives Gewicht = Gewicht des Organs je 100 g Totgewicht des Tieres.)

Sowohl das höchste absolute als relative Lebergewicht fand sich in diesem Material bei Gruppe III, d. h. bei Tieren mit schwachem Skorbutgrad und hohem Körpergewicht, nämlich 40 bzw. 7,2 g (Mittelwert von 14 Tieren). Bei den Normaltieren waren die entsprechenden Werte bloss 25 bzw. 5,7 g, berechnet bei 8 Tieren (oben erwähnt). Siehe Tab. 23. Das absolute Lebergewicht war in Gruppe I 30 ± 2 % und in Gruppe II 19 ± 1 %. Die Differenz ist also sichergestellt, nämlich 12 ± 3 %. Dies zeigt, *dass im Zusammenhang mit der allgemeinen Atrophie der Tiere bei dem hochgradigen chronischen Skorbut auch das Gewicht der Leber abnimmt.* Dies ist auch daraus ersichtlich, dass das relative Lebergewicht in Gruppe I und II praktisch denselben Wert aufweist: 6,63 bzw. 6,29 g.

Tabelle 23. *Reihe 3 + Reihe 18 = Normaltiere.*
M ± ε (M) = arithmetisches Mittel ± mittlerer Fehler.

Organ	Anzahl	M ± ε (M)
Leber in g[1]	8	25
» » » je 100 g Totgewicht[2]	8	5,7
Nebenniere in mg[1]	13	306 (± 52)
» » » je 100 g Totgewicht[2]	13	57 (± 7)
Milz in mg[1]	8	793
» » » je 100 g Totgewicht[2]	8	179
Totgewicht in mg	13	512

Der Unterschied zwischen dem absoluten Lebergewicht in Gruppe III und IV ist bedeutend. Die Differenz beträgt nicht weniger als 20 ± 3 %. Auch hinsichtlich des relativen Lebergewichts besteht ein wahrscheinlicher Unterschied, da die Differenz 1,3 ± 0,5 % ist. Wegen der geringen Zahl der Tiere — 15 bzw. 13 — kann man die Schlussfolgerungen jedoch nicht ohne weiteres als allgemeingültig betrachten. Diese Gewichtsdifferenz in den Gruppen III und IV scheint darauf hinzudeuten, dass beim chronischen Skorbut die makroskopischen Obduktionsbefunde keine sichere Differenzierung des Skorbutgrades gestatten. Obgleich die klassischen Skorbuterscheinungen, wie Blutungen, Epiphysenauftreibungen usw., bei den Tieren von Gruppe IV so unbedeutend waren, dass der Skorbutgrad hier als niedrig bezeichnet werden kann, ist wahrscheinlich das geringe Lebergewicht ein Symptom dafür, dass hier vielmehr ein höherer Grad von Skorbut vorliegt als in Gruppe III. Sowohl das absolute als das relative Lebergewicht in Gruppe IV stimmt auch mehr mit den ent-

[1] Absolutes Gewicht = Gewicht des Organs in g.
[2] Relatives Gewicht = Gewicht des Organs je 100 g Totgewicht des Tieres.

sprechenden Werten in Gruppe V überein. Auch das Körpergewicht der Tiere spricht für einen hohen Skorbutgrad.

Um bei Meerschweinchen mit chronischem Skorbut den Skorbutgrad bestimmen zu können, scheint es also notwendig zu sein, ausser gewöhnlichen Skorbuterscheinungen unter anderm auch das Lebergewicht und das Gewicht des Tieres zu berücksichtigen.

Neben dem Lebergewicht der Skorbuttiere treten die helle Farbe und die deutliche Zeichnung als Symptome von Fettleber besonders hervor. Dass die Fettleber direkt oder indirekt auf dem C-Vitaminmangel beruht, ist wahrscheinlich. HÖJER (1924) erhielt auch, als er Meerschweinchen bei vollwertiger C-Vitaminzufuhr hungern liess, keine Fettleber, wohl aber Atrophie.

Die Skorbutveränderungen der Leber werden in den oben angeführten Arbeiten als eine Atrophie der Leberzellenbälkchen beschrieben. HÖJER (1924) erwähnt auch das Vorkommen von Fett. Bei der akuten Form von Skorbut dürfte diese Schilderung richtig sein, bei der chronischen dagegen findet man ein recht abweichendes Bild.

Zwecks Gewinnung einer gewissen Vorstellung von den pathologisch-anatomischen Veränderungen der oben genannten Organe — Leber, Nebenniere und Milz — wurde eine Anzahl derselben geschnitten und die Schnitte untersucht. (Dies geschah teils am Pathologischen Institut in Uppsala, Chef. Prof. FÅHRÆUS, teils auf der Pathologisch-Anatomischen Abteilung des Karolinischen Krankenhauses in Stockholm, Prosektor WILTON.)

Ich möchte hier nochmals unterstreichen, dass die histologischen Untersuchungen keineswegs ein erschöpfendes Bild der Veränderungen bei chronischem Skorbut geben. Da aber schon die makroskopische Untersuchung bedeutende Veränderungen der Organe vermuten liess, hielt ich es für notwendig, mir auch ein gewisses Urteil über die mikroskopischen Verhältnisse zu bilden.

Die Leber zeigt bei chronischem Skorbut histologisch ausnahmslos eine ausgesprochene Verfettung von etwas wechselnder Ausbreitung. In einem Teil der Fälle findet sich diese ziemlich diffus in allen Teilen der Lobuli, in andern nur in gewissen Partien derselben, wobei die zentrale Verfettung häufiger zu sein scheint. Bemerkenswert ist, dass das Fett zum grossen Teil doppelbrechend, kristallinisch ist. Die Leberzellen sind arm an Glykogen und im grossen und ganzen atrophisch. In kleineren Bezirken sieht man indes auch Gruppen von hypertrophischen Leberzellen. Ein konstanter Befund, der möglicherweise auf der Atrophie beruht, ist, dass die Gefässe, vor allem die der Vena hepatica, ungewöhnlich weit im Verhältnis zu denen des Normalmaterials zu sein scheinen. Siehe Abb. I.

Von folgenden Tieren wurden Präparate untersucht: Nr. 73, 82, 84, 86—88, 93, 96, 98—100, 137, 142, 150, 152, 256, 260, 265, 268, 270, 271, 274—276, 278, 282, 294, 322, 327 und 334.

Die Vermutung liegt nahe, dass die Funktion einer skorbutischen Fettleber in gewisser Beziehung gestört ist. Ob gleichartige Veränderungen, vielleicht leichteren Grades, auch beim Menschen im Falle von C-Vitaminmangel vorkommen, ist noch nicht bekannt.

Ebenso können erst künftige Untersuchungen entscheiden, ob eine skorbutische Fettleber als eine irreversible Veränderung zu betrachten ist oder ob sie sich durch Zufuhr von C-Vitamin beeinflussen lässt. Der C-Vitamingehalt der Leber wurde, wie schon bemerkt, u. a. von WACHHOLDER bestimmt.

Da es von Interesse erschien festzustellen, ob ein Unterschied hinsichtlich des C-Vitamingehalts der Leber zwischen der Gewöhnungsreihe und ihrer Kontrollreihe besteht, titrierte ich nach TILLMANS die Leber von Reihe 15 bzw. 16 nach Ansäuerung mit Trichloressigsäure. Die gewählte Methodik war indes zu grob, um völlig sicheren Aufschluss über den C-Vitamingehalt der titrierten Lebern zu geben. Die Leber der Gewöhnungsreihe besass zwar — ebenso wie die der Kontrollreihe — einen gewissen Grad von Reduktionsvermögen als Zeichen, dass sie noch C-Vitamin enthielt, aber weitergehende Schlüsse liessen sich hieraus nicht ziehen.

Wie schon erwähnt, haben die Nebennieren skorbutischer Meerschweinchen besonders das Interesse auf sich gezogen.

Das mittlere Gewicht der Nebennieren von Meerschweinchen mit befriedigender C-Vitaminkost betrug in diesem Material 56,8 mg (relatives Gewicht). Zur Berechnung wurden Reihe 3 und Reihe 18, insgesamt 13 Tiere, herangezogen. Nach HOU (1934) ist der entsprechende Wert 72,7 mg, also wesentlich höher (s. S. 271). Benutzt man zur Berechnung des relativen Nebennierengewichtes nur das Nebennierengewicht in Reihe 3 — fünf Tiere —, so erhält man 77,9 mg. Bei diesen Meerschweinchen war die C-Vitaminzufuhr ausreichend gewesen. Das Gewicht nach der Tötung betrug 555—680 g. Geht man nur von Reihe 18 aus, so bekommt man 43,2 mg. Die Anzahl Tiere in dieser Reihe ist 8. Im letzteren Fall handelt es sich um etwas jüngere Tiere, welche 0,7 mg Ascorbinsäure und in den letzten 14 Tagen ausserdem Grünfutter erhalten hatten; Gewicht nach der Tötung 425—470 g. Wenn man annimmt, dass die zugeführte C-Vitaminmenge hier zu knapp war, so könnte die einzigmögliche Folge hiervon gewesen sein, dass das Gewicht der Nebennieren zugenommen hätte. Da in diesem Fall das Nebennierengewicht in Reihe 18 niedriger war als in Reihe 3, dürfte das Resultat darauf hindeuten, dass die Nebennieren normaliter ziemlich grossen Gewichtsvariationen unterworfen sind, die vielleicht teilweise auf dem Körpergewicht beruhen. Dass die Nebennieren bei Tieren mit C-Vitaminmangel wesentlich an Gewicht zunehmen, ist offenbar und fällt besonders stark in die Augen angesichts der Atrophie, der die Tiere im Ganzen gewöhnlich bei Skorbut anheimfallen.

Das höchste absolute Gewicht der Nebennieren in diesem Material wurde in Reihe 5, bei Tier Nr. 43, festgestellt, wo das absolute bzw.

Abb. I.

Typische Fettleber, wie man sie oft bei chronischem Skorbut sieht (Tier Nr. 99).

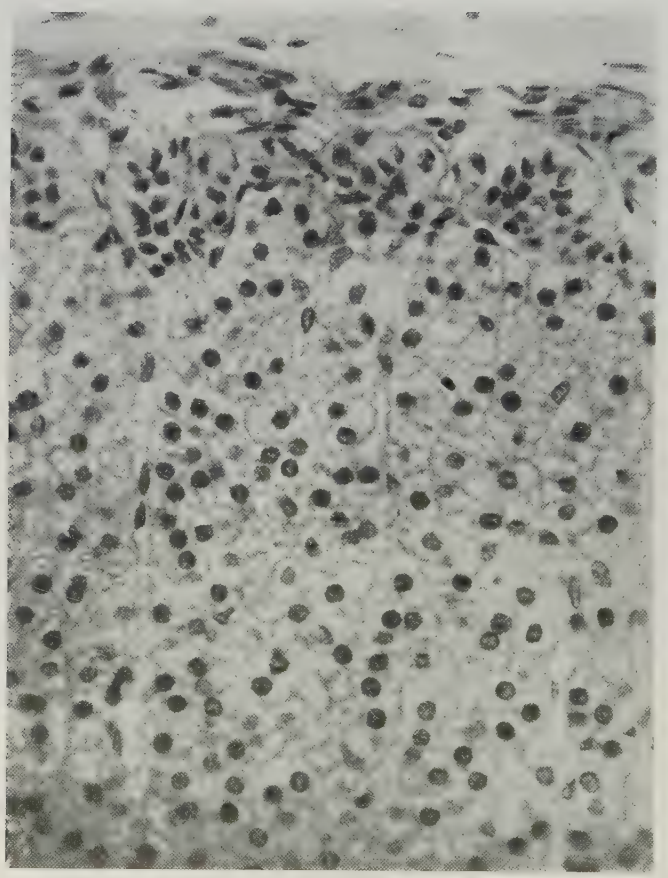

Abb. II.

Normale Nebenniere.

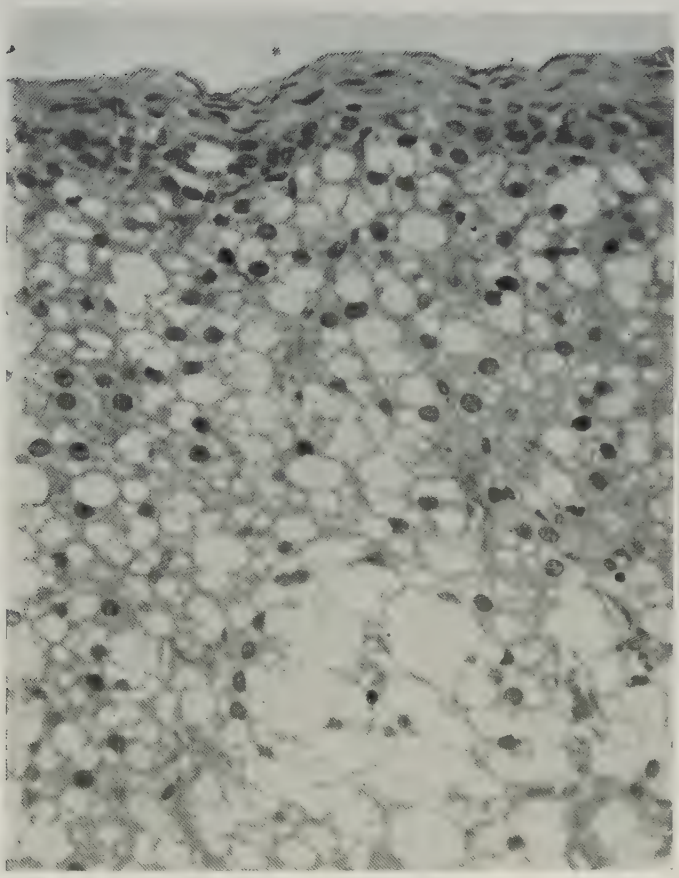

Abb. III.

Nebenniere, chronischer Skorbut. Dieselbe Vergrösserung wie auf Abb. II. Schnitt durch den äusseren Teil der Rinde mit der Kapsel. Die Zona glomerulosa ist verdünnt. In der Zona fasciculata sind die Zellen stark vergrössert. Die Dichte der Zellkerne auf Abb. II im Vergleich mit Abb. III veranschaulicht deutlich den Unterschied der Zellgrösse in den beiden Präparaten (Tier Nr. 137).

Abb. IV.

Milz. Die massive Bindegewebsverwandlung der Follikel greift hier auf die rote Pulpa über. Die dunklen Punkte sind eisenhaltiges Pigment (Tier Nr. 98).

relative Nebennierengewicht den hohen Wert von 1007 mg bzw. 219 mg aufwies. Das Tier hatte 512 Tage 0,4 mg Ascorbinsäure täglich erhalten (Näheres oben bei Reihe 7). Das maximale relative Nebennierengewicht wurde in Reihe 15, bei Tier Nr. 297, konstatiert. Dieses Tier hatte nach 169tägiger Gewöhnung 68 Tage 0,00070 mg je g Körpergewicht bekommen. Das Totgewicht betrug 315 g, und die Obduktion ergab einen mässigen Grad von Skorbut. Das absolute Nebennierengewicht war 851 mg, was einen Wert des relativen Nebennierengewichtes von nicht weniger als 270 mg bedeutet. Siehe Abb. II und III.

Bei Tieren mit niedrigem Skorbutgrad, ohne Rücksicht auf das Körpergewicht (Tab. 22, Gruppe I), findet man ein mittleres Gewicht der Nebennieren von 516,7 ± 28 mg (abs. Gew.). Bei Meerschweinchen mit hohem Skorbutgrad, ohne Rücksicht auf das Körpergewicht (Gruppe II), ist das entsprechende Gewicht 495,2 ± 25 mg. Im ersteren Fall Mittelwert von 27 Tieren, im letzteren von 30. Die Differenz ist hier nicht sichergestellt.

Das relative Nebennierengewicht in Gruppe II beträgt 171,5 ± 9 mg und in Gruppe I 127,6 ± 11 mg. Hier ist die Differenz dagegen gesichert, nämlich 43,9 ± 14 %, was zeigt, *dass Nebennieren bei Meerschweinchen mit hohem Skorbutgrad ein höheres Gewicht haben als bei solchen mit niedrigem.* Vergleicht man das Gewicht der Nebennieren von Meerschweinchen mit niedrigem Skorbutgrad und hohem Körpergewicht (Gruppe III) und das bei Tieren mit hohem Skorbutgrad und niedrigem Körpergewicht (Gruppe V), so findet man, dass das absolute Gewicht praktisch gleich ist: 488,2 bzw. 498,9 mg. Dagegen zeigt das relative Gewicht hier einen grossen Unterschied, denn die Differenz beträgt nicht weniger als 83 ± 13 %. Ein Vergleich zwischen dem absoluten und relativen Nebennierengewicht in Gruppe V und im Normalmaterial (siehe Tab. 22 und 23) ergibt, dass die Differenz im ersteren Fall 193 ± 58, im letzteren 118 ± 11 beträgt und also in beiden Fällen gesichert ist, was zeigt, *dass sowohl eine absolute als eine relative Gewichtszunahme der Nebennieren bei chronischem Skorbut vorliegt.*

Diese Beobachtung stimmt mit der von Hou (1934) überein, dass die Nebennieren bei Skorbut an Gewicht zunehmen. Seine Behauptung, dass diese Zunahme um so grösser ist, je länger die Tiere bei Skorbutdiät am Leben bleiben, trifft vermutlich für den akuten Skorbut zu, keineswegs aber für den chronischen. Hier konnte keine Regel für die Gewichtszunahme festgestellt werden. Das höchste absolute Nebennierengewicht findet sich zwar, wie oben erwähnt, bei einem Tier, das 512 Tage die geringe C-Vitaminzufuhr erhalten hatte; aber auch bei Tieren, die während der Gewöhnungsperiode noch nicht auf 0,00070 mg je g Tier herabgekommen waren, z. B. Tier Nr. 270, oder bei solchen, die nur ziemlich kurze Zeit die schwache C-Vitaminzufuhr bekommen hatten, z. B. Tier Nr. 297, ist eine ausgesprochene sowohl absolute als relative Gewichtszunahme der Nebennieren zu konstatieren.

Die histopathologischen Veränderungen in diesem Material von Tieren mit chronischem Skorbut sind bedeutend und in mehreren Beziehungen hochgradig konstant. Die Rinde zeigt eine kräftige Verdickung, die der Gewichtszunahme proportional zu sein scheint und auf einer Verdickung sowohl der Zona fasciculata als der Zona reticularis beruht. Dagegen ist die Zona glomerulosa in dem Material von chronischem Skorbut ausnahmslos verdünnt, nicht selten völlig verschwunden. Eine Veränderung der Menge des Markes konnte nicht beobachtet werden.

Ein Vergleich zwischen dem Normal- und dem Skorbutmaterial ergibt, dass die Rindenzellen in dem letzteren stark vergrössert sind, sowohl in der Zona fasciculata als in der Z. reticularis. *Im grossen und ganzen scheint die Vergrösserung der Nebennieren bei chronischem Skorbut durch eine Zunahme des Volumens der Rindenzellen bedingt zu sein.*

Der Lipoidgehalt der Nebennieren scheint hochgradig vermehrt zu sein, da die lipoidhaltige Zone bei Skorbut viel breiter ist als im Normalmaterial. Dies beruht zum Teil darauf, dass die Zellen tiefer unten in der Zona fasciculata und oft auch in der Z. reticularis reichlich mit Lipoiden gefüllt sind. Ein anderer wesentlicher Unterschied ist, dass die Lipoide im Skorbutmaterial in bedeutend grösseren Tropfen vorkommen als im Normalmaterial. Dies zeigt am schönsten das in Paraffin eingebettete Material, wo das Cytoplasma der Rindenzellen ein grobschaumiges bis blasiges Aussehen hat, das im Normalmaterial gänzlich fehlt. Die Lipoide sind im Skorbutmaterial in ungefähr derselben Proportion doppelbrechend wie in normalen Nebennieren. Im Skorbutmaterial sieht man indes nicht selten Gruppen von Zellen, die ganz mit doppelbrechenden Lipoiden gefüllt sind, was im Normalmaterial niemals beobachtet werden konnte.

In einigen dieser Nebennieren von Tieren mit chronischem Skorbut werden in der Rinde reichlich Kalkablagerungen angetroffen, vor allem im mittleren Teil der Zona fasciculata.

Die Markzellen lassen in der Mehrzahl der Fälle keine sicheren Veränderungen erkennen. In andern Fällen findet man Gruppen von Zellen, die starke Verfettung von teilweise doppelbrechender Natur zeigen.

Eine konstante Veränderung im Skorbutmaterial ist endlich eine kräftige Hyperämie, die natürlich an ihrem Teil zu der Gewichtszunahme der Nebennieren beiträgt. In der Aussenzone der Rinde sind die Kapillaren kräftig erweitert, in ihrer Innenzone wie im Mark sind sowohl Kapillaren als Venen hochgradig dilatiert.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Nebennieren von Tieren mit chronischem Skorbut scheinen sich also nicht unwesentlich von denen zu unterscheiden, die man bisher als typisch für Skorbut beschrieben hat. Die von Iwabuchi (1922) angegebene Abnahme von Lipoiden und doppelbrechender Substanz konnte hier nicht festgestellt werden.

Bei den Tieren von Reihe 18, deren C-Vitaminzufuhr ziemlich reichlich gewesen war, waren bei der Obduktion keinerlei makroskopische Zeichen von Skorbut zu beobachten. Auf den früher erwähnten Zahnschnitten fand man, dass der Skorbutschutz nicht vollständig gewesen war, da das coronare Drittel der Vorderzähne (Tiere Nr. 336, 339) Pulpaknochen aufwies. Die Nebennieren der Tiere dieser Reihe (Nr. 340, 342, 343) waren klein — mittleres Gewicht (absolut) nur 200 mg. Histologische Untersuchung ergab jedoch schon hier leichte skorbutische Veränderungen in Form von unbedeutender Vergrösserung und grobschaumigem Aussehen der lipoidreichen Zellen der Rindenschicht.

Man kann hier die Frage aufwerfen, ob man nicht in dem histologischen Bild der Nebennieren ein diagnostisches Hilfsmittel von einer Genauigkeit besitzt, die ungefähr der des Zahnschnitts vergleichbar ist, ohne mit dessen Nachteilen behaftet zu sein.

Die starke Vergrösserung der Rindenzellen mit einer anscheinend entsprechenden Verdickung der Rinde und die ansehnlich erweiterten Kapillaren beherrschen das Bild der Nebenniere bei chronischem Skorbut. Die Nebennieren folgender Tiere wurden untersucht: Nr. 1, 43, 62, 63, 72, 73, 75, 82, 84, 86, 87, 88, 93, 96, 98, 99, 100, 107, 112, 113, 124, 126, 132, 137, 139, 142, 147, 150, 152, 154, 166, 334, 340, 342 und 343.

Die *Milz* von Meerschweinchen mit chronischem Skorbut weist oft eine bedeutende Gewichtszunahme auf. Jedoch darf man hieraus nur mit grösster Vorsicht Schlussfolgerungen ziehen, da die Milz offenbar auch bei nicht-skorbutischen Tieren eine bedeutende Variation des Gewichts zeigt. So schwankt bei den 8 Tieren von Reihe 18 das Milzgewicht zwischen 585 und 1128 mg.

Wie schon bemerkt, ziehen sich die Versuchsreihen in der Regel über eine lange Zeit hin, und die Tiere sind oft sehr heruntergekommen. Sie sind dann allerlei Infektionen ausgesetzt, so dass man eigentlich erwarten könnte, in diesen Versuchsreihen chronische Infektionsmilzen als einen normalen Obduktionsbefund anzutreffen.

Wegen des Milztypus, dem man hier begegnet, erschien es jedoch nicht richtig, es von vornherein für ausgeschlossen zu halten, dass es sich hier um spezifische Veränderungen infolge von C-Vitaminmangel handeln könne. Die Milz dieser Tiere mit chronischem Skorbut ist oft gross und fest und hat eine etwas grobe, rauhe Kapselfläche. Als Beispiel kann Tier Nr. 260 in Reihe 15 angeführt werden. Dieses Meerschweinchen hatte während der ganzen Versuchszeit nur die eine Krankheitserscheinung aufgewiesen, dass während kürzerer Zeit als Zeichen von Skorbut Empfindlichkeit am rechten Hinterbein bestand. Bei der Obduktion fand sich als Rest hiervon nur eine kleinere Blutung in der rechten Oberschenkelmuskulatur. Ein weiteres Skorbutsymptom war eine leichte Auftreibung einer Rippenepiphyse der Brustplatte. Die Leber war gross und hell und wies als Zeichen von Fettleber eine ausgesprochene Zeichnung auf, Gewicht 38,75 g. Die Nebennieren waren

ziemlich gross, Gewicht 527 mg. Keine Anzeichen in Gang befindlicher oder abgelaufener Infektionen. Die Milz war gross und fest und hatte eine etwas rauhe Kapselfläche, Gewicht 1281 mg.

Bei Phenoltitration in der oben beschriebenen Weise wurde bei dieser Milz ein gewisser Grad von Reduktionsvermögen festgestellt. Eine quantitative Bestimmung ihres C-Vitamingehalts war wegen der ungenügenden Empfindlichkeit der Methode nicht möglich. Das Tier hatte nach einer Gewöhnungszeit von 69 Tagen 150 Tage 0,00070 mg je g Körpergewicht erhalten.

Als ein anderes, gleichartiges Beispiel aus derselben Reihe sei Tier Nr. 271 angeführt. Das einzige Krankheitssymptom war hier, dass während kürzerer Zeit Empfindlichkeit am rechten Hinterbein bestand. Als das Tier geschlachtet wurde, wog es 600 g. Nach einer Gewöhnungszeit von 62 Tagen hatte es 94 Tage die geringe C-Vitaminzufuhr bekommen. Bei der Obduktion fand man ein paar kleine Blutungen am rechten Hinterbein. An der Brustplatte wurde eine minimale Auftreibung zweier Epiphysenfugen konstatiert. Die Leber war gross und wies deutliche Zeichnung auf, Gewicht 45,25 g. Auch die Nebennieren waren gross und wogen 524 mg. Im übrigen keinerlei makroskopische Skorbutveränderungen. Keine Zeichen aktueller oder abgelaufener Infektionen. Die Milz war gross und fest, hatte eine etwas rauhe Kapselfläche und wog 1305 mg.

Dieser Milztypus ist jedoch keineswegs die Regel bei Skorbuttieren, die lange Zeit eine geringe C-Vitaminzufuhr erhalten haben. Ein Beispiel hierfür ist ein Tier derselben Reihe: Nr. 285. Dieses hatte nach einer 74tägigen Gewöhnungszeit 92 Tage 0,00070 mg je g Körpergewicht bekommen. Das einzige Skorbutsymptom während der Versuchszeit war sinkendes Gewicht gewesen, und bei der Tötung betrug das Gewicht nicht mehr als 275 g. Die Gewichtsabnahme beruhte offenbar auf Schwierigkeit beim Kauen infolge Missbildung der Zähne. Die Obduktion ergab nur eine punktförmige Blutung an jedem Knie. An der Brustplatte sah man eine angedeutete Auftreibung einer Rippenepiphyse. Die Missbildung der Zähne war so stark, dass sie alles Kauen nahezu unmöglich machte. Die Leber wog 15 g, die Nebennieren 276 mg. Die Milz hatte ein Gewicht von 311 mg und im übrigen normales Aussehen.

Das höchste absolute Milzgewicht findet man bei Tieren mit niedrigem Skorbutgrad und hohem Körpergewicht (Gruppe III, Tab. 22), nämlich 1104 mg (mittleres Gewicht von 14 Tieren). Das niedrigste absolute Milzgewicht liegt in Gruppe V vor (Tiere mit hohem Skorbutgrad und geringem Tiergewicht), nämlich 650 mg (mittleres Gewicht von 30 Tieren).

Das relative Gewicht zeigt dagegen in sämtlichen Gruppen I—V bemerkenswert kleine Variationen. Im Normalmaterial beträgt zwar das relative Milzgewicht nur 179 mg, das aber in diesem Fall nur für 8 Tiere berechnet wurde. Ein erhöhtes Milzgewicht scheint bei leichterem Grad von Skorbut vorzuliegen. Bei hohem Skorbutgrad von chronischem

Typus scheint das Gewicht im Zusammenhang mit der allgemeinen Atrophie des Tieres wieder abzunehmen. Aus Tab. 22 ergibt sich: Gruppe III 1104 mg, Gruppe I 895 mg, Gruppe IV 693 mg, Gruppe II 651 mg und endlich Gruppe V 640 mg.

Das histologische Bild der Milz bei chronischem Skorbut zeigt konstant eine stark ausgesprochene Veränderung, nämlich eisenhaltiges Pigment in der roten Pulpa. Eine nicht immer vorhandene, aber gewöhnliche und oft sehr ausgeprägte Veränderung ist eine Fibrosierung der Lymphfollikel, die sich in den leichteren Fällen auf die Follikelperipherie beschränkt, aber in den hochgradigeren praktisch den ganzen Follikel umfasst. Die perifollikuläre Bindegewebsvermehrung greift in gewissen Fällen auf die rote Pulpa über, so dass das ganze Organ zum grossen Teil aus einem vergleichsweise zellarmen, fribrösen Bindegewebe besteht, in dem die roten Pulpabezirke nur durch Streifen von eisenhaltigem Pigment markiert sind. An manchen Stellen treten in der Milz Verkalkungen auf, teilweise in der Intima kleinerer Arterien. In einzelnen Fällen ist das Lumen ganz von Kalkschollen ausgefüllt. Siehe Abb. IV.

Die Milz folgender Tiere wurde untersucht: Nr. 73, 82, 84, 86, 87, 88, 93, 96, 98, 99, 100, 137, 142, 150, 152, 256, 265, 268, 270, 274, 276, 278, 294, 322 und 327.

Zusammenfassung.

1) Die bisher ausgeführten Meerschweinchenversuche zielten in der Regel darauf ab, einen akuten Skorbut durch rasch herbeigeführten Mangel an C-Vitamin hervorzurufen. Nur ausnahmsweise hat man Beobachtungen an Tieren gemacht, die längere Zeit bei geringer C-Vitaminzufuhr lebten. Eine vergleichende Untersuchung über die Toleranz gegen C-Vitaminmangel bei akutem und langsamen Eintritt desselben ist jedoch noch nicht vorgenommen worden. Das Hauptgewicht hat man auf die Beschreibung von Blutungen und Auftreibungen der Epiphysenfugen der Brustplatte gelegt. Die histologischen Veränderungen in der Leber sind als eine Atrophie der Leberzellen, in gewissen Fällen als »degenerative changes (fat) . . .« geschildert worden (Höjer 1924). An der Nebenniere haben manche Autoren eine Hypertrophie bei Skorbut konstatiert (Hou 1934). Iwabuchi (1922 b) gibt eine Abnahme der Lipoide in der Rinde als charakteristisch für das histologische Bild der Nebenniere bei Skorbut an. In der äusseren Schicht der Zona fasciculata kamen sie nach ihm spärlich vor, in der mittleren fehlten sie fast ganz, und im inneren Teil dieser Zone sowie in der äusseren Partie der Zona reticulata konnte man sie wieder sparsam finden. In gewissen Fällen beobachtete er angeschwollene Zellen und Pyknose der Kerne. Ferner stellte er ein fast völliges Verschwinden der doppelbrechenden Substanz fest, von der er nur Spuren in der äusseren Partie der Zona fasciculata fand.

2) Bei Ausgestaltung der Versuchsreihen musste sich der Verfasser vorwärtstasten, weil, wie oben bemerkt, derartige Toleranzversuche bisher nicht ausgeführt worden sind. Grundsätzlich erfolgte die Untersuchung so, dass in den »Versuchsreihen» die C-Vitaminzufuhr allmählich auf ein niedriges Niveau herabgesetzt wurde, während in den »Kontrollreihen» eine relativ hohe Dosis direkt auf dieselbe geringe Menge vermindert wurde.

3) Der Zweck war, zu untersuchen, ob ein Unterschied in der Mortalität bei akut und langsam eintretendem Vitaminmangel zu konstatieren sei. Gleichzeitig wurden die pathologisch-anatomischen Veränderungen untersucht, um eventuelle Verschiedenheiten zwischen den Serien bei akut und langsam einsetzendem, chronischem C-Vitaminmangel festzustellen. Die untere Grenze für die C-Vitaminzufuhr wurde so niedrig gewählt, dass in der Regel zu erwarten war, dass sämtliche Tiere auch in den Versuchsreihen einen gewissen Grad von Skorbut bekommen würden.

Tiere Nr. 43, 56, 73 und 75 waren von besonderem Interesse. Diese Meerschweinchen waren nicht getötet worden, sondern durften bei der schwachen C-Vitamindosis weiterleben. Als sie 512 Tage 0,4 mg je Tier und Tag erhalten hatten und anscheinend völlig gesund waren wurde mit einem Male alle C-Vitaminzufuhr eingestellt. Die Folge war, dass sämtliche 4 Tiere im Verlauf von 9 Tagen starben. Bei der Obduktion zeigte sich, dass die gewöhnlichen makroskopischen Skorbuterscheinungen mässigen Grades waren, aber das Nebennierengewicht bei Nr. 43 betrug nicht weniger als 1007 mg, was ein Gewicht von nicht weniger als 219 mg je 100 g Totgewicht des Tieres bedeutet. Das Normalgewicht von Nebennieren (absolutes Gewicht) liegt um 200 mg und das relative (mg je 100 g Körpergewicht) um 60 mg.

Diese bemerkenswerte Tatsache, dass die Tiere, nachdem sie ca. 1 $^1/_2$ Jahre die geringe C-Vitamindosis erhalten hatten, ohne dabei ausgesprochenere klinische Skorbutsymptome aufgewiesen zu haben, binnen 9 Tagen starben, als das C-Vitamin ganz fortgelassen wurde, kann schwer erklärlich erscheinen. Die von WACHHOLDER (1938 a) aufgestellte Theorie, dass Meerschweinchen bei akutem C-Vitaminmangel das C-Vitamin besser ausnutzen und auch eine gewisse Fähigkeit zu C-Vitaminsynthese erlangen, scheint zur Erklärung des genannten Umstandes nicht auszureichen. Jedenfalls ist es bemerkenswert, dass, wenn man alle C-Vitaminzufuhr bei einem Tier einstellt, welches schon vorher die ganze Fähigkeit seines Körpers zu »Gegenregulation» mobilisiert hat und unter gegebenen Verhältnissen augenscheinlich gut auskommt, binnen kurzem der Tod an Skorbut eintritt.

4) Die Ergebnisse dieser Tierversuche sind bis zu gewissem Grade einem Skorbutfall analog, welcher näher in Teil I beschrieben ist und

wo im Zusammenhang mit Enterocolitis akuter Skorbut bei einem Manne ausbrach, der viele Jahre bei geringer C-Vitaminzufuhr gelebt hatte.

Da im Verlauf der Untersuchungsreihen die Vermutung entstand, dass der C-Vitaminbedarf bei Tieren verschiedener Grösse verschieden sei, wurden die Resultate von Reihe 10 und 12 verglichen. Diese beiden Reihen waren Kontrollserien, in denen nach dem Ende der Quarantänezeit die C-Vitaminzufuhr direkt auf 0,4 mg je Tier und Tag herabgesetzt wurde. Das mittlere Gewicht in Reihe 10 betrug 385 g und in Reihe 12 505 g. Für Reihe 10 bedeutet dies 0,0010 und für Reihe 12 bloss 0,00079 mg je g Körpergewicht. In Reihe 10 starben binnen 170 Tagen mit 0,4 mg 92 ± 5 %, in Reihe 12 innerhalb derselben Zeit und bei der gleichen C-Vitaminzufuhr nur 41 ± 11 % der Tiere. Die Differenz ist statistisch sichergestellt und beträgt 51 ± 12 %. *Junge, im Wachstum begriffene Tiere brauchen also proportional mehr C-Vitamin im Verhältnis zu ihrem Gewicht als andere, die einen höheren Wachstumsgrad erreicht haben.* Dieser grössere Bedarf jüngerer Tiere gibt die Erklärung für gewisse oben mitgeteilte Resultate. Wegen des erwähnten Mehrbedarfs junger Tiere wurde beschlossen, die C-Vitaminzufuhr in Reihe 15 nach einer gleitenden Skala vorzunehmen. Siehe Diagramm 4 und Tab. 19. Nachdem die Tiere ein gewisses, im voraus bestimmtes Gewicht — das sog. limitierte Gewicht, 460 g — erreicht hatten, betrug die C-Vitaminzufuhr konstant 0,00070 mg je g Körpergewicht. In der Kontrollreihe — Reihe 16 — bekamen die Tiere eine ausreichende Menge C-Vitamin bis zu dem Tage, an dem sie ein Gewicht von 460 g erreichten, worauf die Zufuhr mit einem Male auf 0,00070 mg je g Körpergewicht vermindert wurde. Reihe 16 gibt ein deutliches Bild von der beinahe schockartigen Wirkung, welche eine rasche und bedeutende Herabsetzung der C-Vitaminzufuhr auf die Tiere hatte. Reihe 16 umfasste 24 Tiere, von denen nur acht 89 Tage mit 0,00070 mg je g Körpergewicht überlebten. Reihe 15 umfasste 29 Tiere. Von diesen lebten bei Abschluss der Reihe noch 21, welche getötet wurden. Die Anzahl Tage, während welcher diese Tiere bis dahin die geringe C-Vitamindosis bekommen hatten, schwankte zwischen 89 und 150 und betrug durchschnittlich 101,4. In Reihe 15 blieben also 72 ± 8 % und in Reihe 16 nur 33 ± 10 % am Leben. Die Differenz ist 39 ± 13 % und also statistisch sichergestellt.

Die Resultate von Reihe 15, verglichen mit denen von Reihe 16, zeigen also die Richtigkeit der Theorie von der Bedeutung der Gewöhnung für den C-Vitaminbedarf.

Die pathologisch-anatomischen Skorbutveränderungen bei chronischem C-Vitaminmangel weichen in wesentlichen Beziehungen von denen bei dem akuten Skorbut ab. Die *Blutungen* fallen in den chronischen Fällen bei weitem nicht so stark in die Augen und fehlen nicht selten ganz. Ebenso verhält es sich mit den *Epiphysenauftreibungen an der Brustplatte.* In den Fällen, wo solche vorhanden sind, erreichen sie selten die hochgradigeren Formen. *Gelenkempfindlichkeit* kommt sowohl

bei akutem als bei chronischem Skorbut vor. In den chronischen Fällen des Materials ging sie bisweilen rasch vorüber und fand sich sehr oft an den Hinterbeinen. Wiederholt setzte sie momentan ein. Man konnte dann örtlich eine Anschwellung des betreffenden Gelenks bemerken, die wahrscheinlich auf einer Blutung beruhte. In gewissen Fällen heilte diese Schädigung aus, und bei der Obduktion solcher Tiere waren keine makroskopischen Veränderungen des Gelenks zu beobachten. In andern Fällen dagegen erfolgte keine Ausheilung, sondern es entstand eine chronische Gelenkveränderung, die bei der Obduktion makroskopisch wie eine Arthritis deformans aussah; bei manchen Tieren entwickelte sie sich zu einer vollständigen Ankylose. Die nähere Beschreibung dieser Gelenkveränderungen werde ich in einer späteren Arbeit geben.

Leber, Nebennieren und Milz zeigten bei dem chronischen C-Vitaminmangel bedeutende pathologisch-anatomische Veränderungen. Gewisse Resultate scheinen darauf hinzudeuten, dass bei Tieren mit schwachem, chronischem Skorbut eine Hypertrophie der *Leber* im Vergleich mit dem Normalmaterial besteht (siehe Tab. 22 und 23), aber im Zusammenhang mit der allgemeinen Atrophie der Tiere bei dem hochgradigen Skorbut chronischer Art nimmt das Gewicht der Leber wieder ab. Bei einer histologischen Prüfung in Fällen von chronischem Skorbut fällt vor allem die ausgesprochene Fettleber auf. *Bemerkenswert ist, dass das Fett zum grossen Teil doppelbrechend ist.* Die Leberzellen sind arm an Glykogen und im grossen und ganzen atrophisch.

Der Mittelwert des absoluten bzw. relativen Gewichtes der *Nebenniere* ist im Normalmaterial 306 bzw. 57 mg (relatives Gewicht = mg je 100 g Tiergewicht). Das höchste absolute Nebennierengewicht wurde bei Tier Nr. 43 konstatiert, welches 512 Tage nur 0,4 mg C-Vitamin je Tag erhalten hatte. Das Gewicht betrug hier nicht weniger als 1007 mg, was einem relativen Gewicht von 219 mg entspricht. Das höchste relative Nebennierengewicht, 270 mg, fand sich bei Tier Nr. 297, das 169 Tage 0,00070 mg je g Körpergewicht bekommen hatte. Das absolute Nebennierengewicht war hier 851 mg. Ein Vergleich zwischen dem absoluten und relativen Nebennierengewicht in Gruppe V und im Normalmaterial (siehe Tab. 22 und 23) ergibt, dass die Differenz im ersteren Fall 193 $\pm$ 58, im letzteren 118 $\pm$ 11 beträgt und also in beiden Fällen gesichert ist, was zeigt, *dass sowohl eine absolute als eine relative Gewichtszunahme der Nebennieren bei chronischem Skorbut vorliegt.*

5) Inwieweit die Nebennierenveränderungen Ausdruck von Funktionszuständen der Nebenniere sind, die den Folgen des Vitaminmangels entgegenwirken, lässt sich zur Zeit nicht entscheiden. Die histopathologischen Veränderungen der Nebennieren in diesem Material sind bedeutend. Die Rinde zeigt eine starke Verdickung, die der Gewichtszunahme proportional zu sein scheint und auf einer Verdickung sowohl

der Zona fasciculata als der Z. reticularis beruht. *Im grossen und ganzen scheint die Vergrösserung der Nebennieren bei chronischem Skorbut durch eine Zunahme des Volumens der Rindenzellen bedingt zu sein.* Die Zona glomerulosa ist ausnahmslos verdünnt. Der Lipoidgehalt scheint hochgradig vermehrt zu sein. Ferner kommen die Lipoide hier in viel gröberen Tropfen vor als im Normalmaterial und sind in ungefähr demselben Verhältnis doppelbrechend wie in diesem. Ausserdem sieht man aber im Skorbutmaterial nicht selten Gruppen von Zellen, die ganz mit doppelbrechender Substanz gefüllt sind, was im Normalmaterial nicht zu beobachten ist. In einigen dieser Nebennieren werden reichlich Kalkablagerungen angetroffen, vor allem in der Zona fasciculata. In der Aussenzone der Rinde sind die Kapillaren stark erweitert, in ihrer Innenzone sowie im Mark sind sowohl Kapillaren als Venen hochgradig dilatiert.

Die *Milz* zeigt bei chronischem Skorbut eine bedeutende Gewichtszunahme, die jedoch nicht konstant ist. Bei Schlüssen hinsichtlich der Milzgrösse ist deshalb grösste Vorsicht geboten. Indes ist es wahrscheinlich, dass bei chronischem Skorbut das Milzgewicht erhöht ist, welches jedoch, ebenso wie das der Leber, bei hochgradigem Skorbut gleichzeitig mit der allgemeinen Atrophie des Tieres wieder abnimmt.

Das histologische Bild zeigt eine konstante, sehr ausgesprochene Veränderung, nämlich eisenhaltiges Pigment in der roten Pulpa. Oft findet man ausserdem eine Fibrosierung der Lymphfollikel. Die perifollikuläre Bindegewebsvermehrung greift in gewissen Fällen auf die rote Pulpa über, so dass das ganze Organ zum grossen Teil aus vergleichsweise zellarmem, fibrösem Bindegewebe besteht, in dem die rote Pulpa nur durch Streifen von eisenhaltigem Pigment markiert ist. An manchen Stellen treten in der Milz Verkalkungen auf.

Das histopathologische Bild der Leber, der Nebennieren und in gewissem Grade auch der Milz zeigt, dass bei chronischem Skorbut erhebliche Veränderungen dieser Organe entstehen. Ob sich diese bei einer Erhöhung der C-Vitaminzufuhr wieder zurückbilden können, lässt sich gegenwärtig nicht entscheiden.

6) Man dürfte es also, obgleich die Tiere bei langsam einsetzendem chronischen C-Vitaminmangel nicht selten auffallend geringfügige Zeichen von Skorbut aufweisen, doch nicht für ausgeschlossen erklären können, dass hochgradige Organveränderungen eintreten, deren Natur in der Hauptsache noch unklar ist.

Resümee.

Im Anschluss an eine kurze Übersicht über die Literatur erörtert der Verfasser vor allem den C-Vitaminbedarf bei akut und langsam einsetzendem C-Vitaminmangel. Dieser Frage hat man bisher wenig Beachtung

geschenkt, und unsere Kenntnis über den C-Vitaminbedarf des Menschen unter verschiedenen Verhältnissen ist noch in gewissen Beziehungen ungenügend. Die Untersuchung erfolgte teils an klinischem (Teil I), teils an experimentellem Material (Teil II). Beide Teile schliessen mit einer Zusammenfassung ab. Die wichtigsten Resultate sind folgende:

Klinische Untersuchungen:

1) Belastungsversuche teils an Schulkindern, teils an Erwachsenen ergaben, dass in der untersuchten Bevölkerung Nordschwedens schon im Herbst ein niedriger C-Vitaminsättigungsgrad bzw. ein hohes C-Vitamindefizit vorkommen kann. Diese Verhältnisse werden im Winter und Frühjahr noch ausgesprochener. Trotzdem konnten indes in dem untersuchten Material keine klinischen Symptome festgestellt werden, die als Zeichen von C-Hypovitaminose gedeutet werden könnten. Dieser Umstand stützt die Theorie, welche das Hauptthema dieser Untersuchung ist, dass ein langsam eintretender Mangel weit besser vertragen wird als ein akuter, was nach Ansicht des Verfassers auf einer Art von »Gewöhnung» an geringe C-Vitaminzufuhr beruht.

2) Diese Theorie wird weiterhin im Anschluss an einen Skorbutfall bei einem Mann entwickelt, der viele Jahre von einer extrem C-vitaminarmen Kost gelebt hatte, ohne dass dabei Zeichen von C-Vitaminmangel beobachtet werden konnten. Gelegentlich einer Enterocolitis brach ein manifester Skorbut aus, ohne dass die C-Vitaminzufuhr vermindert worden war. Im Zusammenhang mit diesem Fall werden andere Faktoren besprochen, die bei Personen mit sehr niedrigem C-Vitaminstandard denkbarerweise für das Auftreten von Skorbuterscheinungen eine Rolle spielen können.

3) Bei den vorbereitenden Untersuchungen wurden einige Resultate von allgemeinerem Interesse erhalten. So konnte kein Unterschied zwischen den Geschlechtern in bezug auf den Leerausscheidungswert des Harns nachgewiesen werden. Wasserprobe bei C-Vitaminbelastung bewirkte keine Vermehrung der ausgeschiedenen Menge C-Vitamin. Spezielle Belastungsversuche an Personen mit Achylie lieferten keine Stütze für die Annahme, dass diese für den Sättigungsgrad oder das Entstehen eines C-Vitamindefizits von Bedeutung ist.

Experimentelle Untersuchungen.

Da die klinischen Untersuchungen zwar bis zu gewissem Grade für die hier aufgestellte Theorie sprachen, es aber doch nicht möglich war, dieselbe an einem solchen Material zu beweisen, ging der Verfasser zu experimenteller Untersuchung von Meerschweinchen über, um, wenn möglich, den Beweis auf diesem Wege zu führen. Die Meerschweinchenversuche waren so angelegt, dass die Mortalität den Ausschlag geben sollte. Die untere Grenze der C-Vitaminzufuhr musste so niedrig ge-

zogen werden, dass auch die Tiere der *Versuchsreihen* aller Wahrscheinlichkeit nach einen gewissen Grad von Skorbut bekommen, aber infolge der Gewöhnung am Leben bleiben würden. Dagegen wurde erwartet, dass die Tiere der *Kontrollreihen*, in denen das C-Vitamin auf einmal von einer normalen Menge auf dieselbe niedrige Dosis wie in den Versuchsreihen herabgesetzt wurde, an Skorbut zugrunde gehen würden.

4) Die wichtigsten Reihen sind Versuchsreihe Nr. 15 und ihre Kontrollreihe Nr. 16. In Reihe 15 wurde die C-Vitaminzufuhr langsam vermindert, damit sie, wenn das einzelne Tier ein Gewicht von 460 g erreicht hatte, auf dem niedrigsten Punkte — 0,00070 mg je g Tiergewicht — angelangt sein sollte; hierauf wurde diese Dosierung konstant beibehalten, wie auch das Tiergewicht variierte (siehe Diagramm 4). Von den 29 Tieren der Reihe blieben nicht weniger als 21 bei dieser geringen Dosis am Leben (siehe Diagramm 5). Die Tiere in Reihe 16, deren vorher normale C-Vitaminzufuhr direkt auf 0,00070 mg je g Tiergewicht herabgesetzt wurde, als sie ein Gewicht von 460 g erreicht hatten, reagierten fast schockartig, und von den 24 Tieren dieser Reihe überlebten nur acht 89 Tage mit dieser schwachen Dosis (siehe Diagramm 6). Der Unterschied in der Anzahl überlebender Tiere ist statistisch sichergestellt. (Die Differenz beträgt 39 ± 13 %.)

5) Bevor der Verfasser zu dieser Versuchsanordnung gelangt war, die einen definitiveren Vergleich zwischen den Reihen ermöglichte, wurde eine Anzahl Untersuchungsreihen an Meerschweinchen ausgeführt. Dabei erwies es sich teils als schwierig, eine geeignete Dosierung ausfindig zu machen, teils war es schwer, zu wissen, wie die Verminderung vorzunehmen sei. Durch diese Reihen wurde unter anderm konstatiert, dass die oben angegebene Dosis von 0,00070 mg je g Körpergewicht eine Grenzdosis ist, bei der in den Kontrollreihen nur eine kleine Anzahl Tiere Aussicht hat, am Leben zu bleiben. Ferner zeigten diese Untersuchungen, dass junge, in kräftigem Wachstum befindliche Tiere proportional mehr C-Vitamin brauchen als nahezu ausgewachsene (siehe Reihe 10 und 12 sowie Diagramm 2 und 3). In den Reihen, welche vor Reihe 15 ausgeführt wurden und die infolge verschiedener, im Text angegebener Ursachen, wie Gewichtsunterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltieren, ungeeignete Dosierung usw., keine völlig beweiskräftigen Resultate ergaben, wurden indes Unterschiede in derselben Richtung festgestellt wie bei den oben erwähnten endgültigen Reihen. Bei diesen vorbereitenden Untersuchungen wurde ausserdem festgestellt, dass die Gewichtszunahme bei Tieren mit höherer C-Vitaminzufuhr rascher erfolgt als bei solchen mit geringerer. Dies geht besonders deutlich aus den Reihen 15 und 16 hervor (siehe auch Diagramm 5 und 6). Dieses Resultat ist jedoch vieldeutig.

6) Von besonderem Interesse sind 4 Tiere, deren C-Vitaminzufuhr langsam auf 0,4 mg je Tier und Tag herabgesetzt wurde und die dann 512 Tage diese niedrige Dosis erhalten hatten. Während dieser ganzen

langen Zeit hatte eines der Tiere überhaupt keine klinischen Skorbutzeichen aufgewiesen und die übrigen drei nur leichte. Als ihnen alles C-Vitamin entzogen wurde, starben sie sämtlich binnen 9 Tagen an Skorbut (Tiere Nr. 43, 56, 73 und 75). Dies dürfte in gewissem Grade darauf hindeuten, dass die grosse Toleranz bei langsam eintretendem C-Vitaminmangel nicht auf dem Erwerb der Fähigkeit beruht, C-Vitamin zu erzeugen.

7) In bezug auf Symptomatologie und pathologisch-anatomische Veränderungen wurden einige interessante Beobachtungen gemacht. Makroskopische Blutungen und Auftreibungen der Epiphysenfugen der Brustplatte, die bei Tieren mit akutem C-Vitaminmangel stark im Vordergrund stehen, können bei langsam eintretendem Mangel ganz fehlen. Gelenkempfindlichkeit in der letzteren Gruppe scheint teilweise durch Blutungen bedingt zu sein und ging in gewissen Fällen rasch vorüber. In andern Fällen entstanden chronische Gelenkveränderungen, die makroskopisch an eine Arthritis deformans erinnerten; in wieder anderen entwickelten sich diese Gelenkveränderungen zu vollständiger Ankylose.

8) Die Leber nimmt bei hochgradigem, chronischem Skorbut an Gewicht ab. Histologisch zeigt sie starke Verfettung (siehe Abb. I). Das Fett ist zum grossen Teil doppelbrechend. Die Nebennieren nehmen bei chronischem Skorbut erheblich an Gewicht zu. Das Normalgewicht für Nebennieren liegt um 200 mg. Bei Tieren mit chronischem Skorbut beträgt es durchschnittlich ca. 500 mg, kann aber in Ausnahmefällen 1 000 mg erreichen. Das mittlere Nebennierengewicht im Verhältnis zu 100 g Totgewicht des Tieres liegt im Normalmaterial um 60 mg und bei Tieren mit hochgradigem, chronischem Skorbut um 175 mg. Histologisch zeigen die Nebennieren bei chronischem Skorbut eine ausgesprochene Verdickung der Rinde. Die Vergrösserung der Organe scheint auf einer Zunahme des Volumens der Rindenzellen zu beruhen. Die Lipoide treten grobtropfig auf und scheinen hochgradig vermehrt zu sein (siehe Abb. II und III). In gewissen Fällen findet man Kalkablagerungen in der Zona fasciculata. Die Blutgefässe sind sowohl in der Rinde als im Mark stark erweitert. Bei leichterem Grad von chronischem Skorbut scheint das Milzgewicht erhöht zu sein, bei hochgradigem, chronischem Skorbut scheint es im Zusammenhang mit der allgemeinen Atrophie des Tieres wieder abzunehmen. In diesen Milzen werden grosse Mengen eisenhaltiges Pigment angetroffen. Oft sieht man eine recht ausgeprägte Fibrosierung der Lymphfollikel. In gewissen Fällen greift das perifollikuläre Bindegewebe auf die rote Pulpa über, so dass das ganze Organ zum grossen Teil fibrosiert wird (siehe Abb. IV). Die Organveränderungen, die bei einem langsam eintretenden, chronischen C-Vitaminmangel konstatiert werden können, dürften von wesentlicher Bedeutung sein, nicht zum mindesten für die Bestimmung des Grades von C-Vitaminmangel in derartigen Fällen.

Summary.

After a short survey of the literature the author mainly deals with the question of the requirement of vitamin C in cases of acute and slowly progressive deficiency. Little attention has been paid to this question, and our knowledge of the human requirement of vitamin C is in some respects unsatisfactory. The author's investigation has been carried out partly on clinical (Part I) and partly on experimental material (Part II). The most important results of the investigation are as follows:

Clinical Investigations:

1. Saturation tests made on school-children and adults in northern Sweden indicate that a low saturation-degree and a high lack of vitamin C may occur already in autumn, conditions that are even more pronounced in winter and spring. No clinical symptoms, however, which could be attributed to hypo-vitaminosis C manifested themselves in the persons tested. From a clinical point of view, this can be regarded to some extent as evidence for the conclusion that the state of health is in a less degree affected by a progressive lack of vitamin C. This fact supports the theory which it was the main object of the investigation to prove, viz. that *a slowly progressive deficiency is endured far better than an acute*, the author believing that this is due to some kind of accommodation to a low vitamin-C supply.

2. This theory is further discussed in connection with a case of a scorbutic, who for many years lived on a diet extremely poor in vitamin C but showed no symptoms of vitamin-C deficiency. During an attack of enterocolitis manifest scurvy broke out, although the supply of vitamin C remained constant. On the basis of this case other factors are discussed which may be of importance in causing scorbutic symptoms in persons living on a diet poor in vitamin C.

3. Some results of more common interest were gained from the preliminary examinations. Thus no difference between the sexes was indicated with regard to the reducing capacity of urine before persons being saturated with vitamin C. Water tests in connection with vitamin-C saturation brought about no increase in the excreted quantities of vitamin C. (See Diagram 1.) Saturation tests on persons with achylia gave no support for the supposition of its playing any rôle for the saturation degree, or for the genesis of vitamin-C deficiency.

Experimental Investigations.

The clinical investigations in fact gave some support for the present theory, but as it was insufficient to allow definite conclusions, the author proceeded to make tests on guinea-pigs in order to obtain the necessary

evidence. The mortality of the guinea-pig was made the deciding factor in these tests. The minimum vitamin-C ration had to be fixed so low that even in the *test series* the animals were likely to contract a certain degree of scurvy, but could nevertheless survive because of the assumed accommodation. In the *control series* the dose of vitamin C was suddenly reduced from normal to the same low dosage which was given in the test series. Owing to the sudden reduction of the supply the animals were expected to die of scurvy.

4. Series 15 and its corresponding control series 16 are the most important. In series 15 the vitamin-C supply was slowly reduced and arrived at its minimum level, viz. 0,00070 mg. p. gm. of the animal's weight when the weight of the experimental animal had reached 460 gm.; thereafter the supply was constantly kept at this level, even when the weight varied later on. (See Diagram 4.) Out of the 29 animals in this series no less than 21 of those on this low dosage survived. (See Diagram 5.) In series 16 when the animal's weight had reached 460 gm., its normal supply of vitamin C was suddenly reduced to 0,00070 mg. p. gm. of the animal's weight; the reaction was shock-like, and of the 24 animals in this series only 8 on this low dose survived for 89 days. (See Diagram 6.) *The difference between the number of survivers is statistically proved.* (The difference amounts to 39 ± 13 %.)

5. Before the author acquired this technique of testing, which enabled a more definite comparison of the series he carried out several series on animals. It was difficult on the one hand to fix the suitable dosage, on the other to know how it should be decreased.

One of the facts emerging from these test series was that the above mentioned dose of 0,00070 mg. p. gm. of body weight is a borderline dose, on which only a small number of the animals in the control series had any chance of surviving. *These preliminary tests showed further that young, rapidly growing animals needed proportionally more vitamin C than those almost full-grown.* (See series 10 and 12 as well as Diagram 2 and 3.) In those series which were carried out before series 15 and which did not give significant results owing to the various reasons mentioned, e. g. weight differences between test and control animals, inappropriate dosing and so on, the differences nevertheless pointed in the same direction as in the conclusive series described above. In the preliminary experiments the increase in weight was also more rapid in animals given a high vitamin-C supply than in those given a low one. This emerges with particular clarity in series 15 and 16. (See Diagram 5 and 6.) More than one interpretation, however, is possible here.

6. Four animals, whose vitamin-C supply per day had been very slowly reduced to 0,4 mg. p. animal and which were afterwards kept on that low dosage for 512 days are of special interest. In this long time one of the animals showed no clinical signs of scurvy at all and in the remaining three only slight scorbutic symptoms were found. After having been

completely deprived of the whole supply of vitamin C they all died of scurvy within nine days. (Animals No 43, 56, 73, and 75). To some extent this can be taken as indicating that the cause of high resistance to slowly progressive vitamin-C deficiency, is not an acquired capacity to produce vitamin C.

7. Observations of interest have been made concerning symtomatologic and patologic changes. The *increase in the volume of the anterior epiphyses of the ribs and macroscopic hemorrhage*, which are very pronounced in animals suffering from an acute lack of vitamin C, may be entirely absent in cases of slowly progressive deficiency. *The tenderness of the joints* in the animals suffering from slowly progressive deficiency seems to be, to some degree, caused by hemorrhage and in certain cases may be of a temporary nature. Chronic changes in the joints appeared in other cases which macroscopically resemble arthritis deformans; in some cases these changes developed into complete ankylose.

8. In cases of severe, chronic scurvy the *liver* decreases in weight and histologically shows a general fatty degeneration. (See Fig. 1.) To a great extent the fat showed *double refraction*. The *adrenal glands* increase considerably in weight and size. The normal weight of the adrenal glands is about 200 mg. The average weight of the gland of an animal with chronic scurvy is about 500 mg., but in exceptional cases may reach 1000 mg. The proportion of the average weight of the adrenal glands to 100 gm. of the body weight of the animal is in normal cases about 60 mg., and in animals with chronic scurvy about 175 mg. Histologically the size of the adrenal cortex in chronic scurvy is considerably increased. The enlargement of the organ seems to be due to an increase in the volume of the single cortex cell. The lipoid transformations of the adrenals seem to be considerably increased and are met with in the form of large drops. (See Figs. II and III.) In some cases calcium deposits are found in the zona fasciculata. Blood-vessels are strongly dilated in the cortex as well as in the medulla. In less severe chronic scurvy an increased weight of the *spleen* seems to occur. In severe, chronic scurvy the weight of the spleen seems to decrease in connection with a general atrophy in the animal. Great quantities of *iron-containing* pigment are met with in these types of the spleen. *A fibrous transformation* of the Malpighian corpuscles of the spleen often appears. In certain cases there is an increase of the connective tissue even in the red pulp, so that the whole organ becomes to a great extent fibrous. (See Fig. IV.)

The organic changes found in cases of slowly progressive chronic vitamin-C deficiency, are probably of great importance, not least as a measure of the degree of vitamin-C deficiency in these cases.

Literaturverzeichnis.

Ahlberg, G. Bestämning av C-vitaminhalten i grönsaker m. m. genom titrering enl. Tillmans. Nord. Hygien. Tidskr. 16: 98, 1935.

Ahlborg, N. G. and Brante, G. Parallel investigations into the ascorbic acid (vitamin C) content in the blood plasma and into strength of cutaneous capillaries in healthy children. Acta Med. Scand. 104: 527, 1940.

Ammon, R. u. Hinsberg, K. Bemerkungen zu den Vitamin-C-Bestimmungsverfahren im Urin. Klin. Wschr. 15: 1, 1936.

Aschoff, L. u. Koch, W. Zur pathologischen Anatomie und Histologie des Skorbuts. Deutsche med. Wschr. 44: 423, 1918.

Bring, S. Ölbeskattning, ölpriser, ölsorter och ölpolitik fram till 1880. Svenska Bryggareföreningens minnesskrift 1885—1935, 1935.

Clow, B., Marlatt, A. L., Martin, E. A. u. Peterson, W. H. Vitamin C-gehalt von frischem Sauerkraut u. Sauerkrautsaft. Chem. Zentralbl. I: 1930.

Crandon, J. H., Lund, C. C. and Dill, D. B. Experimental human scurvy. New England J. Med. 223: 353, 1940.

Dagulf, H. Askorbinsäurestudien an Gesunden und Tuberkulosekranken. Akadem. avhandl., 1939.

Dahlberg, G. Statistical Methods for Medical and Biological Students; London 1940.

Dahlberg, G., Engel, A. u. Rydin, H. Om askorbinsyrans värde som profylaktikum mot s. k. förkylningsinfektioner. Nord. Med. 14: 1616, 1942.

Dallore, G. The Pathologi of Vitamin C Deficiency. Journ. Amer. Med. Ass. 111, 1938.

Difs, H. Beiträge zur Diagnostik der Vitamin-C-Mangelkrankheit. Acta Med. Scand. Suppl. 110: 1, 1940.

van Eekelen, M. Over opname, verbruik en uitscheiding van vitamine-C door de mens, Dissertation, Utrecht, 1936.

——. On the amount of ascorbic acid in blood and urine. The daily human requirements of ascorbic acid. Biochem. Journal 30, 1936.

Ehrström, R. Die Diät und Kostführung der nordischen Länder in historischer Beleuchtung. Acta Med. Scand. 81: 583, 1934.

Euler, K. und Burström, D. Ascorbinsäure-Bestimmung im Harn durch Titration. Biochem. Z. 283, 1935.

Faxe, A. Afhandling om hushållningen till sjöss, 1782.

Fujita, A. u. Ebihara, T. Kolorimetrische Bestimmung von Vitamin C mittels Phospho-18-wolframsäure. 1. Mitteilung. Biochem. Z. 290: 182, 1937.

Gabbe, E. Über Vitamin-C im Urin von Gesunden und Kranken. Klin. Wschr. 14: 613, 1935 a.

——. Vitamin-C-Studien im Harn und Blut. Klin. Wschr., 15: 292, 1936 b.

Gander, J. u. Niederberger, W. Über den Vitamin C-Bedarf alter Leute. Münch. Med. Wschr. 83: 1386, 1936.

Giroud, A. et Leblond, C. P. Etude histochimique de la vitamine C dans la glande surrénale. Arch. d'anat. microscop. 30, 1934.

Göthlin, G. F. Undersökningar av halten av antiskorbutiskt vitamin hos norrländska bär och några av sådana beredda konserver. En socialhygienisk undersökning i Västerbottens och Norrbottens län 1929—31.

——. Användning av ett prov på hudkapillärernas hållfasthet för att utröna kroppsligen friska människors C-vitaminstandard och behov av C-vitamin. Upsala Läkareförenings Förhandlingar, n. f. 36: 7, 1931.

——. När är kapillärskörhet ett tecken på undernormalt bestånd av vitamin C hos människan? Nord. Med. Tidskr. 14: 1733, 1937.

Göthlin, G. F., Frisell, E. u. Rundquist, N. Exp. determination of indispensable requirements of vitamin C (ascorbic acid) of physically healthy adult. Acta Med. Scand. 92: 1, 1937.

Göthlin, G. F., Gedda, K. O. u. Falk, G. Investigations on strength of cutaneous capillariees and indirectly on vitamin C standard of school children in districts of Norrbotten, north of polar circle. Nord. Med. tidskr. 4: 281, 1932.
Groth-Pedersen. Grundlag for Beregning av Kostens Næringsværdi, Köpenhamn 1940.
Hagtvet, J. C-hypovitaminos, Helsingfors 1940. Dissert.
Hamne, B. Studien über die Biologie des C-Vitamins mit besonderer Berücksichtigung des Kohlehydratstoffwechsels. Acta Pædiatr. 28, suppl. IV, 1940.
Harris, L. I. Vitamins in theory and practice. Cambridge, 1935.
——. Vitamin C and suprarenal cortex; loss of potency of guinea-pig suprarenals in scurvy. Biochem. J. 27: 303, 1933.
Harris, L. J. and Ray, S. N. Vitamin C and suprarenal cortex. Biochem. J. 26: 2067, 1932.
——. Diagnosis of vitamin-C subnutrition by urin analysis. Lancet 1: 71, 1935.
Herlitz, C. W. Untersuchungen über den C-Vitamin Standard gesunder Kinder und von Kindern mit Gingivitis. (Schwedisch.) Svensk Tandläkare tidskr. H. 6, 1938.
Höjer, J. A. Studies in Scurvy. Acta Pædiatr. 3. Suppl. 17: V, 1924.
Holst, A. und Frölich, Th. Über experimentellen Skorbut. Zeitschr. f. Hygiene 72, 1912.
Hou, H. C. Relationship of adrenal weights to scurvy in guinea pigs. Far East A. Trop. Med., Tr. Ninth Cong. 2: 693, 1934.
Iwabuchi, T. Über Organanalysen bei experimentellem Skorbut. Z. f. d. ges. exper. Med. 30: 65, 1922 a.
——. Über Nebennierenveränderungen beim experimentellen Skorbut. Beiträge zur pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie, Bd. 70: 440, 1922 b.
Jarl, F. Undersökningar över askorbinsyrehaltens variation i mjölk från en- och tvåäggiga nötkreaturs tvillingar. Private Mitteilung, 1945.
Jezler, A. Zur Frage des Vitamin-C Defizits. Z. f. Klin. Med. 130: 178, 1936.
Jezler, A. u. Kapp, H. Zur Frage des Vitamin-C Defizits. Klin. Wschr. 15: 1, 1936.
Johnson, W. and Zilva, S. Urinary excretion of ascorbic and de-hydroascorbic acids in man. Biochem. Journ. 28: 2, 1934.
Julén, G. C-vitaminomsättningen i potatis. Private Mitteilung, 1945.
King, C. G. Vitamin-C, Ascorbic acid. Physiol. Rev. 16: 238, 1936.
Klodt, W. Über den chemischen Nachweis der Ascorbinsäure im Urin. Med. Klin. 32: 421, 1936.
Koch, D. Über die klinische Bedeutung der C-Avitaminose bzw. C-Hypovitaminose. Münch. Med. Wschr. 84: 1453, 1937.
Kon, S. K. and Watson, M. B. Vitamin C content of cow's milk. Biochem. Journ. 31: 223, 1937.
Korbsch, R. Über Skorbut im Felde. Deutsch. Med. Wschr. 45: 185, 1919.
Kreuzwendich v. d. Borne, G. A. Über wirkliche und sogenannte Vitamin C-Deficite. Acta Med. Scand. 99: 449, 1939.
Lilleengen, K. Vaxartad muskeldegeneration vid experimentell C- resp. B-avitaminos. Skand. Vet. Tidskr. 30, 1940.
Lund, H. and Lieck, H. Stability of ascorbic acid in urine and in watery solution with view to conditions in the urinary tract. Scand. Archiv f. Physiol. . . . 74: 255, 1936.
Martini, P., Bonsignore, A. u. Pinotti, F. Zit. nach Wachholder, 1938 a. Quad. Nutrizione 2, 333, 1935.
Mathiesen, E. Inneholder törrete grönnsaker Vitamin C? Tidskr. Hermetikind. 25: 211, 1939.
Mathiesen, E. og Aschehoug, V. Der Vitamin-C-Gehalt von norwegischen Vegetabilien und ihren Vollkonserven. Arch. f. Mathm. og Naturvidensk. Bd. 41, Heft 8, 1937.
Medical Research Council, Special report series Nr. 167, 1932. Vitamins: A survey of present knowledge.
Monetti, G. Rapporti tra miltza e Vitamina C. Rev. di Patologia sperimentale 25, 1940.
Mouriquand, G. et Tête, H. Carence alimentaire chronique (avitaminose C partielle). C. R. Acad. d. Sci., Paris, 205: 822, 1937 a.
——, ——, Wenger, G. et Viennois, P. Syndrome rhumatisure ankylosant dans l'avitaminose C partielle. Dieselbe Zeitschrift 204: 921, 1937 b.

Nikula, O. Svenska skärgårdsflottan 1756—1791, 1933. Dissert.
Odin, M. Sjukdomar och sjukdomsfrekvens i övre Norrland, särskilt med hänsyn till födans sammansättning. En socialhygienisk undersökning i Västerbottens och Norrbottens län 1929—31.
Öhnell, H. Aktuelle Skorbutfragen. Arch. f. Verdauungskr. 51: 281, 1932.
——. Scurvy problems in our days. Acta Med. Scand. suppl. 59, 1934.
Perla, D. and Marmorston, J. Rôle of vitamin C in resistance. Archiv of Pathol. 23: 543, 1937.
Peschié, S., Skorbut als Infektionskrankheit. Z. f. Klin. Med. 97: 169, 1923.
Prostböcker, Skellefteå landsförsamlings archiv 1749—. Prostböcker Vilhelmina 1827—1852.
Race, J. Vitamins and rheumatic diseases. Reports on Chronic Rheumatic Diseases, 3: 30, 1937.
Rietschel, H. Schlusswort zur Entgegnung Stepp und Schroeder. Deutsch. Med. Wschr. 67: 1, 1941.
Riksarchivets handl.: Chefens f. armén flotta archiv, J. Rooth 15: VII, 1789. Riksarchivets handl.: H. 13. Grubbes expedition 1780—81—82.
——. Militära sjukrapporter 1808—9.
——. Kungl. Med. Styr. ink. handl. 1809—11 (Prov. läk. u. a.).
Rudolph, W. Vitamin C und Ernährung, Stuttgart 1939.
Rundberg, G. Versuche über die Resistenz der C-Vitamine in der Milch gegen Pasteurisierung im Vakuum. Acta pædiatr. 15: 3, 1934.
Salle, V. u. Rosenberg, M. Über Skorbut. Ergebnisse d. Inn. Med. 19: 31, 1921.
Schultzer, P. Om forekomsten av latent og manifest Skorbut og Metoderne till Studiet af disse tillstande. Nord. Med. Tidskr. Bd. 11: 680, 1936.
——. Ascorbinssyremætning ved Skorbut. Ugeskrift for Læge 99: 1, 1937 a.
——. On the saturation of a scurvy patient with small doses of ascorbic acid. Consideration of daily human requirements. Biochem. Journ. 31: 1934, 1937 b.
Siehrs, A. E. and Miller, C. O. Disappearance of vitamin C from the adrenals of scorbutic guinea pigs. Journ. Nutrition 8: 221, 1934.
Stepp, W. Die Vitamine. Eine Übersicht über den derzeitigen Stand der Forschung. Zentralbl. f. ges. Hygiene und ihre Grenzgebiete. Band XI, Heft 9, 1926.
Stepp, W. und Schroeder, H. C-Vitamin und klinische Erfahrung. Deutsch. Med. Wschr. 67: 1, 1941.
Szent-Györgyi, A. Die medizinische und biologische Bedeutung des Vitamin C. Deutsche med. Wschr. 60: 556, 1934.
Tedin, O. Fortsatta C-vitaminundersökningar på potatis. Sveriges utsädesförenings tidskr. 51: 238, 1941.
Terbrüggen, A. Morphologische Untersuchungen über die Wirkung von Ultravioletthestrahlung und Askorbinsäure beim experimentellen Skorbut. Virchows Arch. f. Pathol. Anat. Bd. 298, 1936.
Tillmans, J., Hirsch, P. u. Hirsch, W. Das Reduktionsvermögen pflanzlicher Lebensmittel und seine Beziehungen zum Vitamin C. Z. f. Untersuch. der Lebensmittel 63: 1, 1932 a.
Tillmans, J., Hirsch, P. u. Siebert, F. Derselbe Titel, dieselbe Zeitschr. und der gleiche Jahrgang, S. 63: 21, 1932 b.
Tillmans, J., Hirsch, P. u. Jackisch, J. Derselbe Titel, dieselbe Zeitschr., S. 63: 241, 1932 c.
Wachholder, K. Änderungen im Vitamin C-Haushalt bei Mangelernährung. Archiv f. d. ges. Physiol. 241: 370, 1938 a.
——. Über die Vitamin C-Bilanz des Menschen. Klin. Wschr. 17: 5, 1938 b.
Wachholder, K. u. Hammel, P. Zur Bestimmung und Bedeutung der Vitamin C-Ausscheidung im Urin. Klin. Wschr. 16: 1, 1937.
Wachholder, K., Baucke, J. u. Podestà, H. Nachweis zusätzlicher Entstehung von Vitamin C im Organismus, insbesondere bei mangelhafter Zufuhr mit der Nahrung. Archiv f. d. ges. Physiol. 241: 495, 1939.

Westas, J. Factors influencing the Vitamin C Content of Potatoes. Lantbruksskolans annaler, Upsala, vol. 9, 1941.
Westin, G. Tandbestånd och tandsjukdomar i övre Norrland. En socialhygienisk undersökning i Västerbottens och Norrbottens län 1929—31.
Widenbauer, F. Ascorbinsäure im Urin. Klin. Wschr. 15: 1, 1936.
Wieters, H. Über das Vorkommen von Askorbinsäure in Organen und Körperflüssigkeiten, besonders im Urin. Sonderdruck aus Mercks Jahresbericht 49: 93, 1935.
Wilton, Å. Tissue Reactions in Bone and Dentine, London 1937.
——. Bidrag till scorbutförändringarnas patogenes. Odontologisk Tidskrift, Heft 1, 1939.
Wintzell, J. En belysande C-vitaminundersökning i södra Norrbotten. Social Med. Tidskr. Bd. 11, 1934.

UPPSALA 1945. ALMQVIST & WIKSELLS BOKTRYCKERI AB 4527